

SÍNTESE E REATIVIDADE DE ORGANOCALCOGENO-1,3-OXAZINAS

**ANTONIO MESSIAS DA SILVA^{1,2}, CLÉSIO RAFAEL MALESCZYK^{1,2}, BENHUR
GODOI^{1,2*}**

¹Universidade Federal da Fronteira Sul, *campus* Cerro Largo; ²Núcleo de Síntese, Aplicação e Análise de Compostos Orgânicos e Inorgânicos - UFFS;

*Autor para correspondência: Benhur de Godoi (benhur.godoi@uffs.edu.br)

1 Introdução

O número significativo de fármacos e medicamentos que apresentam, em sua estrutura, um ou mais núcleos heterocíclicos, torna constante o interesse no desenvolvimento de protocolos sintéticos para a preparação de compostos desta natureza. Dentre as metodologias usualmente empregadas para a síntese de heterociclos, destacam-se os processos de ciclização catalisados por metais de transição, como por exemplo, sais de paládio, cobre e ferro. Alternativamente, reações de ciclização eletrofílica intramolecular envolvendo substratos alquinílicos, através da utilização de reagentes halogenados (I₂, ICl, Br₂, RSeBr), como agentes promotores de ciclização, surgem como uma ferramenta sintética eficaz para a construção de diferentes classes de heterociclos (Godoi; Schumacher; Zeni, 2011, p. 2937).

Paralelamente, substâncias orgânicas derivadas de calcogênios (selênio, enxofre, telúrio), incluindo heterociclos, merecem destaque, principalmente por um número de seus derivados que apresentam atividades farmacológicas interessantes (Jamier; Ba; Jacob, 2010, p. 10920; Giles et al., 2003, p. 4317) e por encontrarem ampla aplicabilidade como intermediários e precursores sintéticos (Santi et al., 2012, p. 1277).

2 Objetivo

O presente trabalho tem como objetivo estudar a síntese e a reatividade de compostos heterocíclicos contendo átomos de calcogênios (selênio, enxofre ou telúrio) em sua estrutura, almejando verificar sua aplicabilidade sintética, para a preparação de substâncias heterocíclicas com potencial farmacológico, bem como aplicações tecnológicas relevantes. Dentre os objetivos específicos destaca-se, estudar e desenvolver um protocolo para a síntese de uma variedade de 5-organocalcogeno-1,3-oxazinas **2**, através de reações de ciclização eletrofílica intra-

molecular, empregando amidas propargílicas **1** como precursores sintéticos, promovidas por reagentes eletrofílicos de calcogênios como, por exemplo, o brometo de fenilselenenila (PhSe-Br). Assim, propôs-se inicialmente, estudar e desenvolver um protocolo para a síntese de uma variedade de 5-organocalcogeno-1,3-oxazinas **2**, através de reações de ciclização eletrofílica intramolecular, empregando amidas propargílicas **1** como precursores sintéticos, promovidas por reagentes eletrofílicos de calcogênios como, por exemplo, o brometo de fenilselenenila (PhSeBr).

3 Metodologia

Para realizar a síntese das 1,3-oxazinas **2**, submeteu-se as amidas propargílicas **1** à reações e ciclização intramolecular, empregando reagentes eletrofílicos de calcogênios (R^3YBr) como agentes promotores do processo (Figura 1). As amidas propargílicas **1** são preparadas através da reação de cloretos de acila com amina propargílica e, subsequente reação de acoplamento do tipo Sonogashira com diferentes iodetos arílicos (Figura 1).

Figura 1. Metodologia para a síntese dos heterociclos.

Os compostos obtidos durante a realização deste estudo são caracterizados através de métodos cromatográficos adequados como, cromatografia líquida em camada delgada, além de técnicas de espectrometria de massas e espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN ^{13}C e 1H).

4 Resultados e Discussão

Inicialmente, preparou-se amida propargílica **1a**, a qual seria utilizada como material de partida (Figura 2). Para tanto, realizou-se uma reação de substituição acílica entre a amina propargílica e o cloreto de benzoíla, utilizando diclorometano como solvente e trietilamina como base. Subsequentemente, a amida intermediária foi submetida a uma reação de acoplamento cruzado do tipo Sonogashira, utilizando $PdCl_2(PPh_3)_2$ e CuI como catalisadores, em presença de iodobenzeno. Desta forma, a amida propargílica **1a** pode ser obtida em 69% rendimento (Figura 2).

Figura 2. Síntese da amida propargílica **1a**

Então, a amida propargílica **1a** foi submetida à reação de ciclização, utilizando o PhSeBr como eletrófilo, NaHCO₃ como base e CH₂Cl₂ como solvente, em atmosfera de argônio (Figura 3). Infelizmente, este método sintético não levou a formação do produto desejado. Em uma nova tentativa de obter o produto **2a**, a amida propargílica **1a** foi submetida às condições de ciclização, utilizando o PhSeBr (0,75 mmol) para promover a ciclização, sem a presença de uma base. No entanto, este protocolo sintético também foi ineficaz para a formação dos heterociclos desejados (Figura 3).

Figura 3. Reação de ciclização da amida propargílica **1a**

Devido aos resultados negativos descritos anteriormente, aliados a outros resultados pouco promissores obtidos no laboratório, optou-se por preparar um substrato diferente que poderia ser submetido a reações de ciclização para a formação de novas substâncias heterocíclicas. Assim, realizou-se uma reação entre o cloreto de benzoíla e um derivado de álcool propargílico **3a**, o qual possui um grupo fenilselenenila (PhSe) ligado ao carbono da ligação tripla. Através desta metodologia, o éster propargílico **4a** pode ser sintetizado de maneira satisfatória, sendo isolado em 60% de rendimento (Figura 4).

Com o sucesso na preparação do éster propargílico **4a**, foi dado início aos estudos para o desenvolvimento de uma metodologia de ciclização para promover a síntese de lactonas diferentemente funcionalizadas, através da utilização de reagentes eletrofílicos derivados de organocalcogênicos. Até o momento, os experimentos presumem que o produto desejado **5a** pode ser isolado em rendimentos moderados, que variaram de 46 a 60% (Figura 4).

Figura 4. Reação de ciclização do éster propargílico **4a**

5 Conclusão

Apesar de não ter sido possível desenvolver uma metodologia sintética para promover a ciclização de amidas propargílicas e obtenção de 5-organocalcogeno-1,3-oxazinas, acredita-se que os estudos levaram a um protocolo sintético para a preparação de lactonas diferentemente substituídas, a partir da ciclização de éteres propargílicos promovida por reagentes eletrofílicos derivados de calcogênios. Contudo, estudos ainda são requeridos para que se possa determinar uma condição ideal de ciclização que possa levar a formação dos produtos em rendimentos mais satisfatórios.

Palavras-chave: Organocalcogênios; Heterociclos; Ciclização.

Fonte de Financiamento

CAPES, CNPq (MCTI/Universal 14/2014), Bolsa PRO-ICT/UFFS 2015/2016, FAPERGS (PQG-2013).

Referências

Giles, G. I.; Fry, F. H.; Tasker, K. M.; Holme, A. L.; Peers, C.; Green, K. N.; Klotz, L. O.; Sies, H.; Jacob, C. Evaluation of sulfur, selenium and tellurium catalysts with antioxidant potential. *Organic and Biomolecular Chemistry*, v. 1, p. 4317, 2003.

Godoi, B.; Schumacher, R. F.; Zeni, G. Synthesis of Heterocycles via Electrophilic Cyclization of Alkynes Containing Heteroatom. *Chemical Reviews*, v. 111, p. 2937, 2011.

Jamier, V.; Ba, L. A.; Jacob, C. Selenium- and Tellurium-Containing Multifunctional Redox Agents as Biochemical Redox Modulators with Selective Cytotoxicity. *Chemistry A European Journal*, v. 16, p. 10920, 2010.

Santi, C.; Battistelli, B.; Testaferri, L.; Tiecco, M. On water preparation of phenylselenoesters. *Green Chemistry*, v. 14, p. 1277, 2012.

Dados adicionais

248/SEP - CL/UFFS/2015