

SÍNTESE DE 5-ORGANOCALCOGENO-1,3-OXAZINAS MEDIADA POR METAIS DE TRANSIÇÃO

LIZIANE ANDRESSA DAUEK^{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

As oxazinas constituem uma importante classe de heterociclos, as quais são caracterizadas por um anel de seis membros, contendo um átomo de oxigênio e um átomo de nitrogênio. Derivados de oxazinas caracterizam-se por apresentar propriedades farmacológicas importantes, tais como anticâncer (Kalirajan et al., 2012, p. 217), antibacteriana e antiviral (Abou-Elmagd, Hashem, 2013, p. 2005). Dessa forma, o interesse pelo desenvolvimento de protocolos para a preparação destas substâncias é crescente. Dentre as metodologias estudadas e utilizadas para a síntese dessa classe de heterociclos, destacam-se os processos catalisados por metais de transição, como por exemplo, sais de ouro (Hashmi et al., 2011, p. 4595). Além disso, metodologias envolvendo processos de ciclização mediados por reagentes halogenados também merecem destaque (Lee et al., 2012, p. 2218).

2 Objetivo

Este trabalho tem como objetivo desenvolver um protocolo sintético alternativo para preparação de heterociclos contendo átomos de selênio, enxofre ou telúrio em sua estrutura. Considerando a grande aplicabilidade sintética e o potencial farmacológico de substâncias derivadas de organocalcogênios, bem como das 1,3-oxazinas, almejou-se desenvolver um método sintético para a obtenção de 5-organocalcogeno-1,3-oxazinas **2**, através de reações de ciclização eletrofílica intramolecular, utilizando amidas propargílicas **1** como materiais de partida, empregando dicalcogenetos de diorganoíla e sais de metais de transição para promover o processo de ciclização.

3 Metodologia

A fim de realizar a síntese das 1,3-oxazinas **2**, as amidas propargílicas **1** são submetidas às reações e ciclização intramolecular, utilizando dicalcogenetos de diorganoíla e sais de metais de transição como, por exemplo, cobre e ferro para promover este processo (Figura 1). A preparação das amidas propargílicas **1** pode ser realizada através da reação de substituição acílica entre cloretos de acila e amina propargílica, seguido de reação de acoplamento cruzado do tipo Sonogashira, empregando iodetos arílicos diferentemente substituídos (Figura 1).

Figura 1. Metodologia para a síntese dos heterociclos.

Para a identificação e caracterização dos compostos obtidos foram utilizadas as técnicas de cromatografia líquida em camada delgada, espectrometria de massas e espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN ^{13}C e ^1H).

4 Resultados e Discussão

Inicialmente, realizou-se uma reação de substituição acílica, em presença de trietilamina como base e diclorometano como solvente, entre a amina propargílica e o cloreto de benzoíla, levando a obtenção da amida propargílica **A** em 96% de rendimento. Subsequentemente, a amida intermediária **A** foi empregada em uma reação de acoplamento catalisada por $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ e CuI , do tipo Sonogashira, em presença de iodobenzeno. Através desse protocolo, a amida propargílica **1a** foi obtida, com rendimento de 69% (Figura 2).

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

De posse da amida propargílica **1a**, esta foi submetida às reações de ciclização, utilizando o disseleneto de difenila (PhSeSePh) como fonte de grupamento organocalcogênio, em presença de sais de ferro e cobre, empregando diclorometano ou dimetilsulfóxido como solventes, respectivamente. Infelizmente, estes protocolos sintéticos não foram eficientes para levar a formação do heterociclo desejado (Figura 3).

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

Diante dos resultados negativos citados anteriormente, e através da análise de outros resultados insatisfatórios observados no laboratório, buscou-se a preparação de um material de partida diferente, o qual poderia ser submetido às reações de ciclização para a formação de compostos heterocíclicos. Assim, realizou-se uma reação entre o cloreto de benzoíla e o álcool propargílico. Através deste método, o éster propargílico **B** pode ser sintetizado de maneira satisfatória, sendo isolado em 78% de rendimento (Figura 4). Subsequentemente, o éster **B** foi submetido a uma reação de acoplamento do tipo Sonogashira, catalisada por sais de paládio e cobre, com iodobenzeno, levando a obtenção do éster propargílico **3a** em 72% de rendimento (Figura 4).

Visando a obtenção de novos compostos heterocíclicos derivados de calcogênios, o éster **3a** foi submetido a reações de ciclização utilizando disseleneto de difenila e iodo molecular (Figura 4). Os resultados observados até o momento mostram que o substrato é totalmente consumido após 1h de reação, porém ainda não foi possível isolar ou caracterizar o produto obtido, pois este parece ser relativamente instável.

Figura 4. Preparação e ciclização do éster propargílico **3a**

5 Conclusão

Apesar de não ter sido possível desenvolver uma metodologia para promover a ciclização de amidas propargílicas e obtenção de 5-organocalcogeno-1,3-oxazinas, pretende-se continuar a estudar novos protocolos experimentais para realizar a síntese de heterociclos derivados de calcogênios empregando ésteres propargílicos como precursores sintéticos. Neste sentido, estudos já encontram-se em andamento no laboratório.

Palavras-chave: organocalcogênios; heterociclos; ciclização;

Fonte de Financiamento

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

Referências

- Abou-Elmagd, W. S. I.; Hashem, A. I. Synthesis of 1-amidoalkyl-2-naphthols and oxazine derivatives with study of their antibacterial and antiviral activities. *Medicinal Chemistry Research*, v. 22, p. 2005, 2013.
- Hashmi, A. S. K.; Schuster, A. M.; Schmuck, M.; Rominger, F. Gold-Catalyzed Cyclization of Nonterminal Propargylic Amides to Substituted Alkylideneoxazolines and -oxazines. *European Journal of Organic Chemistry*, p. 4595, 2011.
- Kalirajan, R.; Kulshrestha, V.; Sankar, S.; Jubie, S. Docking studies, synthesis, characterization of some novel oxazine substituted 9-anilinoacridine derivatives and evaluation for their antioxidant and anticancer activities as topoisomerase II inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v. 56, p. 217, 2012.
- Lee, W.-C.; Shen, H.-C.; Hu, W.-P.; Lo, W.-S.; Murali, C.; Vandavasi, J. K.; Wanga, J.-J. Iodine-Catalyzed, Stereo- and Regioselective Synthesis of 4-Arylidene-4H-benzo[d][1,3]oxazines and their Applications for the Synthesis of Quinazoline 3-Oxides. *Advanced Synthesis and Catalysis*, v. 354, p. 2218, 2012.

Dados adicionais