

## SÍNTESE DE 4-(HALO(ORGANOCALCOGENO)METILENO)ISOCROMAN-1- ONAS VIA REAÇÕES DE CICLIZAÇÃO ELETROFÍLICA

**JEAN C. KAZMIERCZAK<sup>1,2</sup>, FABIANE GRITZENCO<sup>1,2</sup>, ADRIANE SPERANÇA<sup>3</sup>,  
BENHUR GODOI<sup>1,2\*</sup>**

<sup>1</sup>Universidade Federal da Fronteira Sul, *campus* Cerro Largo; <sup>2</sup>Núcleo de Síntese, Aplicação e Análise de Compostos Orgânicos e Inorgânicos - NUSAACOI – UFFS; <sup>3</sup> Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia Farroupilha, *campus* Santo Ângelo.

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

### 1 Introdução

Isocoumarina ou isocromenona e seus derivados constituem uma classe muito importante de heterociclos que contém átomos de oxigênio, uma vez que estão presentes na composição estrutural de uma ampla variedade de produtos naturais, muitos dos quais possuem propriedades biológicas interessantes (Pal; Chatare; Pal, 2011, p. 782). Devido a notável importância desta classe de substâncias, muitos esforços vêm sendo realizados para o desenvolvimento de protocolos sintéticos eficientes para a obtenção de seus derivados (Napolitano, 1997, p. 631).

Sob mesma perspectiva, compostos derivados de organocalcogênios, vêm recebendo destaque no meio científico, principalmente porque muitos representantes desta classe de substâncias apresentam atividades farmacológicas interessantes (Jamier; Ba; Jacob, 2010, p. 10920). Em síntese orgânica, tais compostos encontram ampla aplicação sendo empregados eficientemente como precursores e intermediários sintéticos em diversos processos químicos (Santi; Santoro; Battistelli, 2010, p. 2442).

### 2 Objetivo

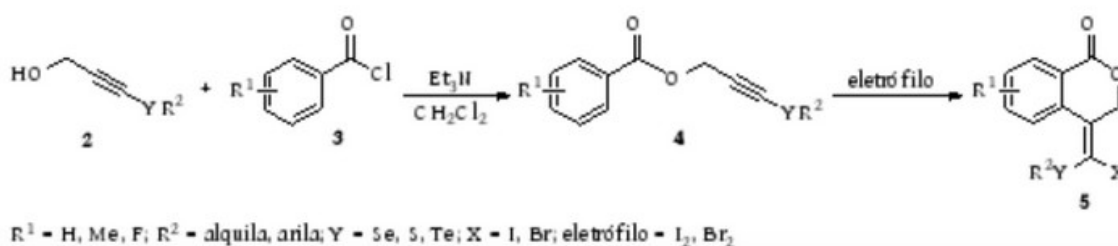
Almeja-se neste trabalho estudar e desenvolver uma nova metodologia de ciclização eletrofílica para viabilizar a síntese de uma série de 4-(halo(organocalcogeno)metileno)isocroman-1-onas, através da utilização de ésteres propargílicos como materiais de partida, empregando reagentes eletrofílicos halogenados; obter, identificar e quantificar 4-(halo(organocalcogeno)metileno)isocroman-1-onas contendo átomos de calcogênio em suas estruturas; estudar a aplicabilidade sintética das

organocalcogeno-isocromanonas obtidas, como intermediários sintéticos para a preparação de heterociclos com diferentes funcionalidades, através de reações de acoplamento do tipo Sonogashira.

### 3 Metodologia

Neste trabalho propõe-se desenvolver uma metodologia eficiente para promover a reação de ciclização eletrofílica de ésteres propargílicos **4**, preparados a partir da reação de cloretos de benzoíla **3** e álcoois propargílicos **2**, através de reações de substituição nucleofílica acíclica, empregando reagentes eletrofílicos halogenados para desencadear o processo, levando a obtenção de derivados de isocoumarinas **5**, contendo um átomo de calcogênio em sua estrutura. (Figura 1).

**Figura 1.** Esquema geral para síntese dos derivados de isocoumarinas **6** via reações de ciclização eletrofílica.



### 4 Resultados e Discussão

Inicialmente fez-se o preparo do álcool organocalcogeno-propargílico **2a** através da reação entre álcool propargílico (3 mmol) com BuLi (2,2 equiv.) e subsequente captura do acetileno de lítio com brometo de fenilselenenila (PhSeBr) (1,2 equiv.), em THF (15 mL).

Subsequentemente, preparou-se o éster organocalcogeno-propargílico **4a** a partir da reação de cloreto de benzoíla **3a** (1,1 equiv.) com o álcool organocalcogeno-propargílico **2a** (1,4 mmol), através de reação de substituição nucleofílica acíclica, utilizando Et<sub>3</sub>N (1,2 equiv.) e CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) como solvente (Figura 2).

Para formação da 4-(iodo(fenilselenil)metileno)isocroman-1-ona **5a**, submeteu-se o éster organocalcogeno-propargílico **4a** (0,25 mmol) a reação de ciclização utilizando-se I<sub>2</sub> (3 equiv.) como reagente eletrofílico, NaHCO<sub>3</sub> (1,3 equiv.) como base e THF (5 mL) como solvente, em temperatura ambiente (Figura 3).

Figura 2. Preparação do éster propargílico 4a.

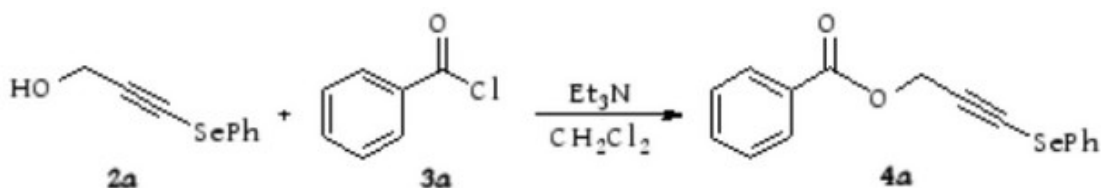
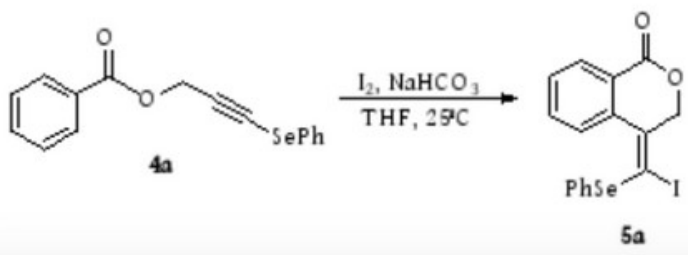


Figura 3. Reação de formação de 4-(iodo(fenilselenil)metileno)isocroman-1-ona 5a



A metodologia de ciclização do éster organocalcogeno-propargílico **4a** mostrou-se eficiente, porém após várias tentativas de se isolar o produto **5a**, este se mostrou instável e se decompunha facilmente.

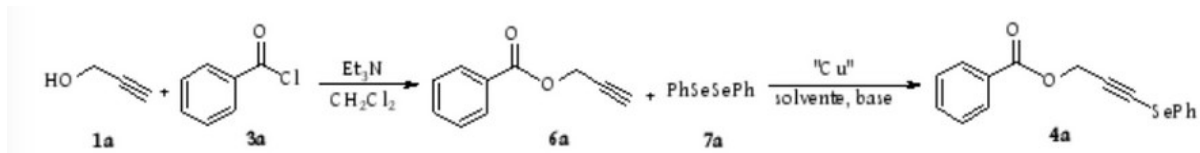
Apesar dos resultados insatisfatórios obtidos na tentativa de desenvolver a metodologia de ciclização, baseando-se na literatura (SciFinder Scholar), observou-se que os ésteres organocalcogeno-propargílicos também se tratavam de substâncias inéditas, buscou-se então desenvolver uma metodologia alternativa para obtenção destes, utilizando sais de cobre como catalisador.

Inicialmente, reagiu-se o álcool propargílico **1a** (5 mmol) com o cloreto de benzoíla **3a** (2 equiv.) para a obtenção do éster propargílico **6a**, utilizando  $\text{Et}_3\text{N}$  (1,2 equiv.) como base e  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 mL) como solvente. Posteriormente, reagiu-se o composto **6a** com disseleneto de difenila ( $\text{PhSeSePh}$ ) **7a**, variando as condições de reação, para formar o éster organocalcogeno-propargílico **4a** (Figura 4).

Os parâmetros de reação testados foram a quantidade de  $\text{PhSeSePh}$  (0,5 a 0,75 equivalentes), natureza do solvente (DMSO,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , EtOH, MeCN, THF, DMF, Dioxano), bem como o tipo ( $\text{CuO}$ ,  $\text{CuO}_{\text{nano}}$ ,  $\text{CuBr}$ ,  $\text{CuBr}_2$ ,  $\text{CuCl}$ ) e a quantidade (0,5 a 0,15 mol%) de sal de cobre. Após realizar os testes, constatou-se que a condição ideal de reação se baseia na utilização de quantidade catalítica de  $\text{CuI}$  (10 mol%),  $\text{PhSeSePh}$  (0,6 equiv.) em DMSO (2 mL) como solvente. A reação ocorreu de forma satisfatória à temperatura e atmosfera ambiente e sem a necessidade de utilização de base. Através dessa condição, após 24 horas, o

éster propargílico 4a foi isolado em 86% de rendimento.

**Figura 4.** Síntese do éster organocalcogeno- propargílico 4a.



## 5 Conclusão

Não foi possível desenvolver um protocolo sintético para a obtenção de 4-(halo(organocalcogeno)metileno)isocroman-1-onas **6**, através de reações de ciclização de ésteres organocalcogeno-propargílicos **4**, pois estes se mostraram compostos instáveis e se decompunham. Verificou-se a possibilidade de desenvolver uma metodologia alternativa para a síntese de ésteres organocalcogeno-propargílicos **4** utilizando sais de cobre como catalisador, visto que estes compostos não são descritos na literatura. De acordo com os testes realizados até o momento, esta metodologia mostrou-se eficaz para a obtenção do produto desejado em condições brandas e em bom rendimento.

## Referências

- NAPOLITANO, E. The Synthesis of Isocoumarins over the Last Decade. A Review. *Organic Preparations and Procedures International*, v. 29, p. 631, 1997.
- PAL, S.; CHATARE, V.; PAL, M. Isocoumarin and Its Derivatives: An Overview on their Synthesis and Applications. *Current Organic Chemistry*, v. 15, p. 782, 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.; SANTORO, S.; BATTISTELLI, B. Organoselenium Compounds as Catalysts in Nature and Laboratory. *Current Organic Chemistry*, v. 14, p. 2442, 2010.

**Palavras-chave:** isocoumarinas; ciclização; organocalcogênios; éster propargílico, cobre.

**Fonte de Financiamento:** Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS/PQG-001/2013/1899-2551/13-0; PRONEM 16/2551-0000240-1; PROBIC-2016) e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq/MCTI/Universal 14/2014/443080/2014-3).