

REAÇÕES DE CICLIZAÇÃO INTRAMOLECULAR DE BENZAMIDAS N-(3-(ORGANOSELENIL)PROP-2-IN-1-ÍLICAS)

Cleidi Maria Hartmann

Universidade Federal da Fronteira Sul

cleidihartmann1981@gmail.com

Adriane Sperança

Instituto Federal Farroupilha

adriane.speranca@iffarroupilha.edu.br

Benhur Godoi

Universidade Federal da Fronteira Sul

benhur.godoi@uffs.edu.br

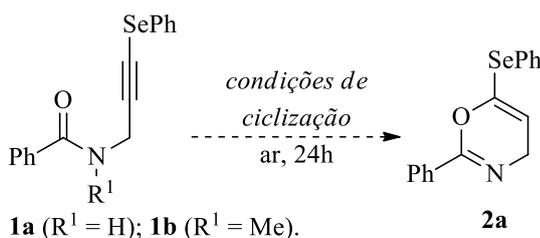
Eixo 01: Ciências Exatas e da Terra

Contextualização: Em síntese orgânica são inúmeros os compostos que têm destaque pela sua aplicabilidade biológica e farmacológica. Dentre eles destacam-se os compostos derivados de calcogênios que apresentam selênio, enxofre, telúrio em sua estrutura, visto que muitos de seus derivados são reconhecidos por apresentar atividades farmacológicas relevantes (Jamier; Ba; Jacob, 2010, p. 10920; Giles et al., 2003, p. 4317), além de serem amplamente empregados como precursores e intermediários sintéticos (Mugesh; Singh, 2002, p. 226). Outra grande família de substâncias conhecidas por seu potencial farmacológico e biológico são os heterociclos, compostos cíclicos contendo átomos diferentes de carbono em sua estrutura, sendo os mais comuns, átomos de oxigênio, nitrogênio e enxofre. Entre as inúmeras classes de heterociclos, as oxazinas, caracterizadas por um anel de seis membros, contendo um átomo de oxigênio e um átomo de nitrogênio em sua estrutura, destacam-se por apresentar propriedades farmacológicas importantes, tais como anticâncer (Kalirajan et al., 2012, p. 217), antibacteriana e antiviral (Abou-Elmagd, Hashem, 2013, p. 2005). Devido a notável importância dessas substâncias, diversas metodologias vêm sendo estudadas e descritas para a preparação de seus derivados, sendo que reações de ciclização de compostos alquinílicos medidas por metais de transição, eletrófilos e bases estão entre as estratégias sintéticas mais eficientes para este fim. **Objetivos:** Nesse sentido, o presente estudo está pautado no desenvolvimento de uma metodologia alternativa para promover a reação de ciclização de benzamidas N-(3-(organoselenil)prop-2-in-1-ílicas) **1** para a obtenção de 6-(organoselenil)-4H-1,3-oxazinas **2**. Para tanto, prima-se pela utilização de condições de reação brandas, com custo relativamente menor, empregando protocolos menos nocivos ao ambiente, com economia atômica e energética. **Aporte teórico:** No ano de 2015 foram relatados os primeiros resultados positivos relacionados à utilização de espécies eletrofílicas de selênio para promover a ciclização de amidas propargílicas e obtenção de 4H-1,3-oxazinas (Bukšnaitiene, Cikotiene, 2015, p. 479). Utilizando PhSeCl como agente promotor de ciclização foi possível

a obtenção de 6-aryl-5-phenylselenenyl-4*H*-1,3-oxazines em bom rendimento, através de um processo de ciclização 6-*endo*-dig, de maneira seletiva. **Metodologia:** Para desenvolver a pesquisa, inicialmente foram preparados dois substratos, a benzamida *N*-(3-(fenilselenil)prop-2-in-1-ílica) **1a** e a benzamida *N*-metil-*N*-(3-(fenilselenil)prop-2-in-1-ílica) **2b**, a partir de protocolo sintético previamente desenvolvido pelo grupo de pesquisa (Balbom et al., 2019, p. 4017). Após a síntese dos materiais de partida **1a-b**, estes foram submetidos a diversos experimentos a fim de avaliar diferentes parâmetros de reação como solventes, temperatura, agentes de ciclização e bases, para a obtenção da 2-fenil-6-(organoselenil)-4*H*-1,3-oxazinas **2a** (Tabela 1).

#	Substrato 1	Agente ciclizante (equiv.)	Solvente (mL)	Base (equiv.)	T (°C)
1	1a	-	DMSO (3)	K ₂ CO ₃ (1,5)	80
2	1a	-	DMF (3)	<i>t</i> -BuOK (1,5)	80
3	1a	-	DMSO (3)	<i>t</i> -BuOK (1,5)	80
4	1a	FeCl ₃ (3)	CH ₂ Cl ₂ (5)	-	25
5	1a	FeCl ₃ (3)	CH ₂ Cl ₂ (5)	<i>t</i> -BuOK (1,5)	25
6	1b	FeCl ₃ (1,5)	CH ₂ Cl ₂ (5)	-	25
7	1b	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂ (0,1)	MeCN (5)	-	25
8	1b	PhSH (1)	DMSO (2)	K ₂ CO ₃ (0,05)	189
9	1b	PhSH (1)	NPM (2)	K ₂ CO ₃ (0,05)	202

Tabela 1.



Resultado: Todos os experimentos foram acompanhados através técnicas cromatográficas como cromatografia líquida em camada delgada (CCD) e espectrometria de massas (CG-EM). Além disso, algumas amostras foram analisadas por Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN ¹H), com o intuito de elucidar a estrutura dos produtos formados. Entretanto, até o momento não foi possível identificar a formação do produto esperado **2a** ou de qualquer outra substância de interesse. Dessa forma, mais experimentos devem ser realizados a fim de encontrar um conjunto e parâmetros de reação que possam levar aos compostos de interesse.

Palavras-chave: organocalcogênios; oxazinas; ciclização.

Apoio Financeiro: UFFS e CNPq (auxílio financeiro).

Referências

- 1) 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.
- 2) Bukšnaitiene, R.; Cikotiene, I. Electrophile-Promoted Cyclization of Propargylic Amides. **Synlett**, v. 26, p. 479–483, 2015.
- 3) Balbom, E. B.; Gritzenco, F.; Sperança, A.; Godoi, M.; Alves, D.; Barcellos, T.; Godoi, B. Copper-catalyzed Csp-chalcogen bond formation: Versatile approach to *N*-(3-(organocalcogenyl)prop-2-yn-1-yl)amides. **Tetrahedron**, v. 75, p. 4017-4023, 2019.

- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) Mugesh, G.; Singh, H. B. Heteroatom-Directed Aromatic Lithiation: A Versatile Route to the Synthesis of Organochalcogen (Se, Te) Compounds. **Accounts of Chemical Research**, v. 35, p. 226, 2002.