

Reações de Acoplamento Cruzado entre Iodetos Arílicos e Tióis Promovidas Por CuTC

Ingryd Cristina de OLIVEIRA (IC) *, Olga do Rêgo BARROS (PQ)**

*Laboratório de Síntese Molecular, Instituto de Química, Universidade Federal de Goiás,
Campus Samambaia, CP 131 CEP 74001-970 - Goiânia – Goiás – Brasil*

**Grynd123@gmail.com, **olgarb@quimica.ufg.br*

PALAVRAS-CHAVES: Sulfetos arílicos, CuTC [2-Tiofeno-Carboxilato-Cobre (I)],
acoplamento cruzado

1. INTRODUÇÃO

A auto-suficiência de um país em produzir insumos farmacêuticos e agropecuários é de grande relevância político-social-econômica. Infelizmente, o Brasil é um país extremamente dependente da importação destes produtos. Urge, portanto, estabelecer a infra-estrutura necessária que permita ao país atingir o status de produtor destes insumos, principalmente os farmacêuticos.

É reconhecida a capacidade de anéis heterocíclicos aromáticos de cinco membros, tais como furanos, tiofenos, oxazóis, pirazóis, tiazóis e imidazóis atuarem como antifúngicos (1), antibacterianos (2), inseticidas (3), e antiviróticos (4). Ademais, recentemente foi demonstrado que derivados destes compostos (polímeros e oligômeros) possuem propriedades eletrônicas e de óptica não linear interessantes, a ponto de serem estudados extensivamente como uma nova geração de condutores (5).

Curiosamente, apesar de selenofeno e seus derivados halogenados serem conhecidos há quase cinquenta anos (6), poucos são os estudos que os utilizam como materiais de partida para preparar novas substâncias orgânicas com potencial biológico. Sulfetos arílicos são encontrados em muitos fármacos importantes. Assim, métodos para a formação dos mesmos são de grande importância para a indústria farmacêutica, (7) e para a síntese orgânica como intermediários sintéticos. Desta forma, o uso de metais de transição como catalisadores para a formação da ligação (S-Csp²) é de grande relevância (8). Aliado a isso, Cobre mediando reações de acoplamento cruzado, apresenta-se como alternativa de baixo custo, quando comparada a catálise de Paládio. Neste trabalho, foram sintetizados novos derivados de selenofeno que serão primeiramente utilizados para novas aplicações sintéticas e futuramente testados farmacologicamente para estabelecer seus potenciais de atuarem como novas drogas.

Foi avaliada a influencia de novos ligantes, ácidos carboxílicos derivados de compostos de anéis heterocíclicos aromáticos de cinco membros (furano, tiofeno e selenofeno), em reações de acoplamento.

2. OBJETIVOS

(1) Avaliar novos ligantes bidentados 2-carboxilato-selenofeno, 2-carboxilato tiofeno e 2-carboxilato-furano em sistemas catalisados por sais de cobre I para promover reações de acoplamento entre tióis arílicos e haletos de arila utilizando condições reacionais brandas.

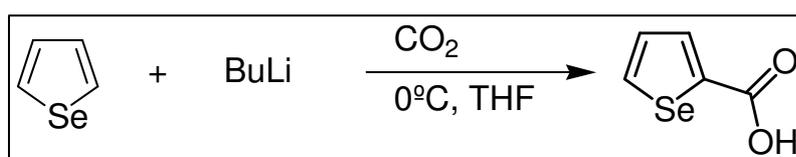
(2) Avaliar as propriedades do complexo de cobre, CuSC [2-carboxilato-selenofeno de cobre (I)] e sua capacidade em promover ou catalisar reações de acoplamento cruzado.

3. PARTE EXPERIMENTAL

3.1 Reagentes

3.1.1. Preparação do 2-Carboxilato-Selenofeno

Em um balão de duas bocas de 25 ml, foram adicionados sob atmosfera de nitrogênio e temperatura de 0° C, selenofeno (0,46 ml, 5mmol), *n*-Butilítio (5,8 ml, 1,3 M, 6.5 mmol) e como solvente THF (seco sob sódio, 5mL). A reação ocorre durante 1 h em temperatura ambiente. Após esse tempo, borbulha-se CO₂ por 20 min. Quando a reação se completou, foi adicionada água gelada e extraída a fase aquosa. Acidificou-se com HCl ate pH 1. O produto foi extraído da fase aquosa com acetato de etila e purificado por sublimação, obtendo cristais amarelos PF 138⁰C. Rendimento 50% e caracterizado por RMN ¹H.



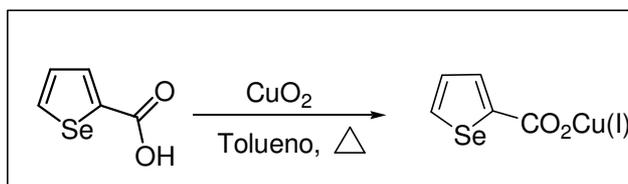
Equação 1: Síntese do 2-Carboxilato-Selenofeno

3.1.2. Síntese de CuSC [2-Carboxilato-selenofeno de Cobre (I)]

Sob atmosfera de nitrogênio adicionou-se em um tubo Shlenk, 3,5 mL de tolueno previamente desoxigenado, 2-carboxilato-selenofeno (0,35 g, 2 mmol) e oxido de cobre I (Cu₂O) 0,5 mmol. Após 12h em refluxo, filtrou-se o sólido sob atmosfera de nitrogênio e pressão reduzida e lavou-se com metanol a quente, após éter e por fim hexano. O composto foi purificado por sublimação à alto vácuo e obteve-se um solido amarelo escuro. O composto foi analisado por análise elementar, obtendo-se um rendimento de 21% (Equação 2). A

mesma metodologia foi utilizada para a obtenção do composto 2-Tiofeno-Carboxilato de Cobre I.

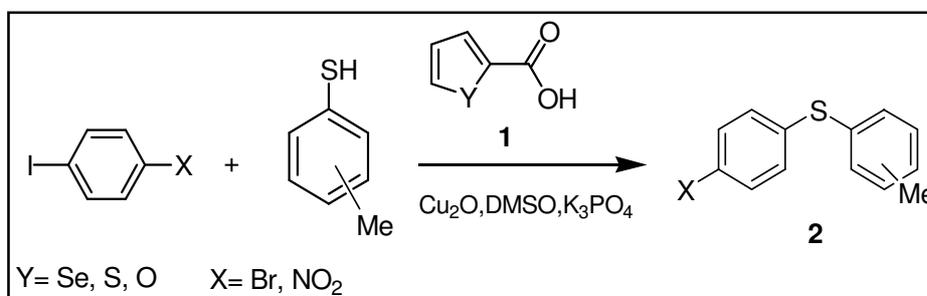
Análise elementar: CuSC: C%: 24,5, H% 1,65 e CuTC: C%: 30,86, H% 1,30, %S:16,80.



Equação 2: Síntese CuSC

3.2 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Iniciamos este trabalho com o estudo da melhor condição reacional para as reações de acoplamento entre o iodeto arílico e o 2-metil-benzenotiol catalisadas por cobre I. Esquema 1



Esquema 1 : Reação de Acoplamento entre iodo benzeno e 2-metil-benzenotiol

A otimização desta reação envolveu o estudo das seguintes variáveis experimentais:

- Ligante;
- Solvente;
- Catalisador,
- Temperatura de reação (em todos os casos foi a temperatura de ebulição do solvente que para o DMSO foi de 189°C e para o DMF de 153°C).

Para otimizar a reação escolhemos como substrato 2-benzenotiol e o haleto arílico, o iodo benzeno. As variáveis a serem analisadas foram os ligantes bidentados, os catalisadores, sais de cobre I, e solventes da reação. Os dados obtidos na Tabela 1 mostra-nos que o melhor rendimento reacional foi obtido utilizando os ligante 2-carboxilato-tiofeno ou 2-carboxilato-selenofeno, como catalisador Cu_2O e DMSO como solvente em um tempo reacional de 24h e refluxo de 189°C. Entradas 3 e 4 da Tabela 1. A formação do produto foi monitorada por

cromatografia em camada delgada (CCD). É interessante observar que, utilizando DMF (*N,N*-dimetilformamida) como solvente, entrada 7, observou-se um rendimento semelhante 97%. Porém, este solvente apresentou problemas práticos porque o DMF é muito difícil de ser evaporado e era necessário maiores quantidades. Portanto, escolhemos o solvente DMSO.

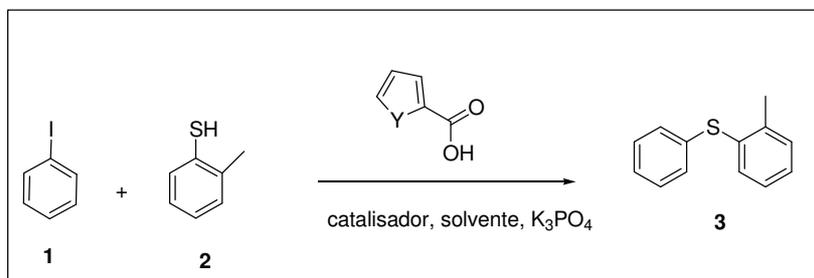
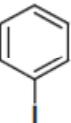
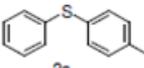
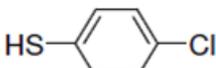
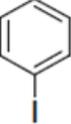
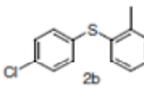
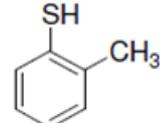
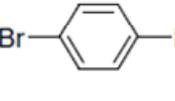
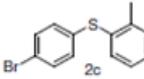
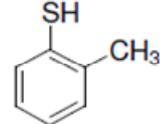
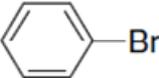
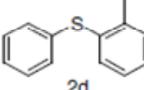


Tabela 1. Condições experimentais para a reação de acoplamento entre iodeto arílico e benzenotiol.

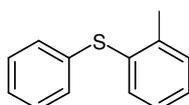
| Entrada | Ligante | Catalisador | Solvente (mL) | Rendimento (%) |
|---------|---------|-------------|---------------|----------------|
| 1 | | Cu_2O | DMSO (3mL) | 90 |
| 2 | | Cu_2O | DMSO (3mL) | 95 |
| 3 | | Cu_2O | DMSO (3mL) | 98 |
| 4 | | CuI | DMSO (3mL) | 92 |
| 5 | | $CuBr$ | DMSO (3mL) | 90 |
| 6 | | $CuCl$ | DMSO (3mL) | 88 |
| 7 | | Cu_2O | DMF (6 mL) | 97 |

Após uma análise detalhada, dos experimentos realizados até então, e dos dados contidos na tabela 1, considerou-se como condição ideal para a reação de acoplamento, a adição do ligante tiofeno carboxilato ou selenofeno carboxilato **1** (0.20 mmol) seguida da adição do óxido de cobre (0.10 mmol) e do solvente DMSO (3 mL), que são deixados sob refluxo por duas horas. Em seguida adiciona-se o iodeto arílico (1 mmol), o tiol (0,5 mmol) e a base K_3PO_4 (2 mmol) após 22h sob refluxo, obteve-se o sulfeto arílico em 98% de rendimento. Faz-se a filtração a vácuo com diclorometano, extração com diclorometano e solução saturada de cloreto de amônio, seca com sulfato de sódio. A purificação foi feita por coluna cromatográfica Determinada a condição reacional, estendeu-se a mesma para uma série de benzenotióis e haletos arílicos mostrados na tabela 2. Os produtos **2a-d** (Tabela 2) foram caracterizados por espectroscopia de RMN 1H .

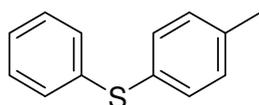
Tabela 2. Reações de acoplamento entre iodeto arílico e benzenotiol.

| | Substrato | Haletos de arila | Produto 2 | Rend. (%) |
|---|---|---|--|-----------|
| a |  |  |  | 74 |
| b |  |  |  | 45 |
| c |  |  |  | 80 |
| d |  |  |  | 90 |

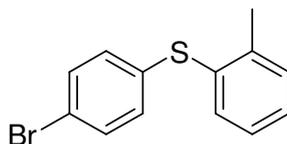
3.3 CARACTERIZAÇÃO DOS PRODUTOS DAS REAÇÕES DE ACOPLAMENTO ENTRE TIÓIS E IODETOS ARÍLICOS



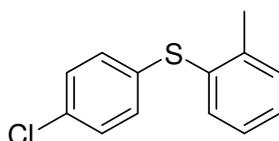
Phenyl(*o*-tolyl)sulfane 1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) δ ppm: 7.29 – 7.27 (m, 1H), 7.24 – 7.08 (m, 8 H), 2.36 (s, 3H).



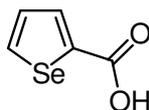
Phenyl(p-tolyl)sulfane $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ ppm: 7.290 – 7.19 (m, 6 H), 7.17 – 7.14 (m, 1H), 7.12 – 7.09 (m, 2H), 2.32 (s, 3H).



(4-bromophenyl)(o-tolyl)sulfane $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ ppm: 7.35 – 7.31 (m, 3 H), 7.26 – 7.20 (m, 2 H), 7.16 – 7.10 (m, 1 H), 7.02 – 6.99 (m, 2 H), 2.35 (s, 3H).



(4-chlorophenyl)(o-tolyl)sulfane $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ ppm: 7.34 – 7,24 (m, 5 H), 7.23 (s, 3H) 2.34 (s, 3H).



2-carboxilate-selenophene $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz) δ ppm: 10.14 (singleto largo, 1H), 8.37 (dd, $J_1 = 1,22$ Hz, $J_2 = 5,5$ Hz), 8.13 (dd, $J_1 = 1,22$ Hz, $J_2 = 3,75$ Hz), 7.37 (dd, $J_1 = 1,67$ Hz, $J_2 = 3,80$ Hz).

4. CONCLUSÕES

Os resultados obtidos deste projeto foram satisfatórios, visto os rendimentos apresentados nas reações de acoplamento. Podemos concluir que, na presença de ligantes como 2-carboxilato-furano e principalmente, 2-carboxilato-selenofeno e o 2-carboxilato-tiofeno; as reações de acoplamento entre tióis e haletos arílicos podem ocorrer com bons rendimentos e em condições reacionais brandas. Ainda, o Cobre apresentou-se como uma boa alternativa como mediador das reações de acoplamento. Esse trabalho foi apresentado na 34^o Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química.

O objetivo (2) deste trabalho foi iniciado com a síntese 2-Carboxilato-selenofeno de Cobre (I), o estudo de sua capacidade de promover ou catalisar reações de acoplamento cruzado encontra-se em andamento no Laboratório de Síntese Molecular.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) Chan, G.F. Q.; Towers, G.H.N.; Mitchell, J. C. *Phytochemistry*, **1975**, *14*, 2295-2296.
- (2) Matsuura, H.; Saxena, G. ; Farmer, S.W.; Hancock, R.E. W.; Towers, G. H. N.; *Plant. Med.*, **1996**, *62*, 65-66.
- (3) Iyengar, S.; Arnason, J.T.; Philogene, B.J.R. ; Murand, P.; Werstink, N. H.; Timmins, G. *Pesticide. Biochem. Physiol.*, **1987**, *29*, 1.
- (4) Hudson, J.B.; Graham, E .A. ; Towers, G.H.N.; Rossi, R. ; Carpita, A. ; Neri, D. *Chemosphere*. **1989**, *19*, 1329-1343.
- (5) Rubio, L.; Lafuente, A.; Rodriguez, J.G. *Tetrahedron . Lett.* **2004**, *45*, 5685-5688.
- (6) Gronowits, Salo. *Phosphorus , Sulphur and Silicon*, **1998**, *136*, 59-90.(7) Itoh, T.; Mase, T. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4587-4590. (8) Kwong, F. Y.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.*. **2002**, *4*, 3517-3520.