

## SÍNTESE DE 1,3-BENZOSSELENAZÓIS 2-ACIL SUBSTITUÍDOS

EDUARDO SANCHEZ BETIN<sup>1</sup>, RENATA AZEVEDO BALAGUEZ<sup>2</sup>, DIEGO ALVES<sup>3</sup>, RICARDO FREDERICO SCHUMACHER<sup>4</sup>

<sup>1</sup>*Universidade Federal de Pelotas – eduardosanchezbetin@gmail.com*

<sup>2</sup>*Universidade Federal de Pelotas – renata.balaguez@gmail.com*

<sup>3</sup>*Universidade Federal de Pelotas – diego.alves@ufpel.edu.br*

<sup>4</sup>*Universidade Federal de Pelotas – schumacherrf@hotmail.com*

### 1. INTRODUÇÃO

Heterociclos nitrogenados exibem um largo espectro de atividades biológicas.<sup>1</sup> Estes compostos também são amplamente utilizados na pesquisa, modulação de pró-fármacos<sup>2</sup> e no desenvolvimento de novos catalisadores.<sup>3</sup>

Por outro lado, com o baixo número de estudos das sínteses de compostos cíclicos contendo o átomo de selênio em sua estrutura, os mesmos surgem como uma importante alternativa de pesquisa que estimula novos testes bioquímicos e farmacológicos para o tratamento das mais diversas doenças, uma vez que, átomos de selênio podem atuar como aceptores de hidrogênio ou doadores de elétrons, potencializando moléculas bioativas e alterando características químicas da molécula no sítio enzimático.<sup>4</sup>

Neste contexto, heterociclos nitrogenados de cinco membros contendo selênio em sua estrutura<sup>5</sup> podem ser consideradas moléculas interessantes do ponto de vista sintético e farmacológico, uma vez que, aliam a importância de um núcleo azólico à uma porção orgânica de selênio na mesma molécula.

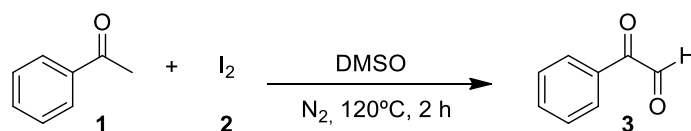
Selenazóis e seus benzo derivados são heterociclos de cinco membros que contém em sua estrutura um átomo de nitrogênio e outro de selênio.<sup>6</sup> Sua síntese desperta grande interesse da comunidade científica, uma vez que, apresentam dentre suas importâncias, aplicações na farmacologia e na síntese de novos materiais.<sup>7</sup> Além disso, a síntese de selenazóis 2-substituídos e seus benzo derivados não possui muitos estudos, sendo que sua química ainda permanece pouco estudada.<sup>8</sup>

Em vista do que foi exposto anteriormente, o presente trabalho visa descrever os resultados referentes a preparação de 2-carbonil-1,3-benzosselenazóis (**5**) a partir de glioxais (**3**) gerados *in situ* e do disseleneto de bis(2-aminofenila) (**4**).

### 2. METODOLOGIA

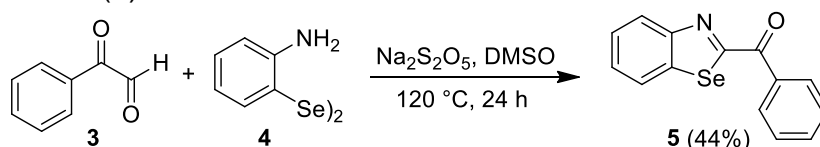
#### 2.1. Síntese de 2-carbonil-1,3-benzosselenazóis

Em um balão de duas bocas, sob atmosfera de nitrogênio, solubilizou-se 0,55 mmol de iodo (**2**) em 1,5 mL de dimetilsulfóxido e em seguida adicionou-se 0,5 mmol de acetofenona (**1**), sob agitação magnética por duas horas à 120 °C, o que levou a formação *in situ* do glioxal (**3**) (Esquema 1).<sup>9</sup>



**Esquema 1:** Síntese de 2-fenil-glioxal *in situ*.

Uma vez que, constatou-se a formação do glioxal (3), reagiu-se o mesmo com 0,5 mmol de disseleneto de bis(2-aminofenila) (4), junto ao agente redutor metabissulfito de sódio, afim de se obter o produto desejado (5) conforme o Esquema 2. É importante salientar que, neste primeiro teste reacional, acompanhou-se a reação durante um período de 24 horas e obteve-se após o procedimento de purificação, o produto isolado 2-carbonil-1,3-benzosselenazol (5) com 44% de rendimento.



**Esquema 2:** Síntese do 2-carbonil-1,3-benzosselenazol (5)

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

#### 3.1 Otimização

Uma vez que o produto desejado foi obtido, embora que com um rendimento insatisfatório, resolveu-se realizar uma otimização para se obter as condições ótimas de reação avaliando alguns parâmetros, tais como, o tempo de reação, a temperatura necessária, a estequiometria entre os reagentes e a melhor fonte de energia, conforme está expresso na Tabela 1.

**Tabela 1:** Otimização das condições de reação para obtenção do benzosselenazol (5).

#	1 (mmol)	2 (mmol)	$\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ (mmol)	Tempo A / B	Rend. <sup>a</sup> (5) (%)
1	0,5	0,55	0,5	2h/24h	44
2	0,5	0,55	0,5	2h/48h	74
3 <sup>b</sup>	0,5	0,55	0,5	2h/24h	42
4	0,7	0,7	0,5	2h/48h	43
5 <sup>c</sup>	0,5	0,55	0,5	48h	-
6 <sup>d</sup>	0,5	0,55	0,5	20min/2h	60
7 <sup>d</sup>	0,7	0,7	0,5	20min/2h	74
8 <sup>d</sup>	1,0	1,0	0,5	20min/2h	44
9 <sup>d/e</sup>	0,5	0,55	0,5	20min/2h	63
10 <sup>d/e</sup>	0,7	0,7	0,5	20min/2h	47
11 <sup>d</sup>	0,5	0,55	0,0	20min/2h	62
12 <sup>d</sup>	0,7	0,7	0,0	20min/2h	60

<sup>a</sup> Rendimento do produto isolado; <sup>b</sup> Reação realizada com peneira molecular; <sup>c</sup> Reação *one-pot*;

<sup>d</sup> Reação realizada em micro-ondas; <sup>e</sup> Reação realizada em atmosfera não inerte.

Analisando a Tabela 1, tem-se entre as entradas 1 e 5 reações realizadas sob aquecimento convencional, utilizando banho de óleo. Nessas condições, observa-se que a entrada 2 pode ser considerada a melhor, onde usou-se 0,5 mmol de acetofenona (**1**), 0,55 mmol de iodo molecular (**2**), 1,5 mL de DMSO, 0,25 mmol de disseleneto bis(2-aminofenila) (**4**) e 0,5 mmol do metabissulfito de sódio, em atmosfera de nitrogênio e aquecimento de 120 °C por um período de 48 horas. No entanto, observa-se também que o tempo reacional é bastante longo e visando reduzir esse tempo total buscou-se uma fonte de energia alternativa, como o micro-ondas científico. As entradas 6 – 12 da Tabela 1 mostram os resultados obtidos até o momento utilizando essa técnica.

Avaliando-se as reações realizadas sob irradiação de micro-ondas, percebe-se que a melhor condição reacional é a entrada 7, onde usou-se 0,7 mmol de acetofenona (**1**), 0,7 mmol de iodo molécula (**2**), 1,5 mL de DMSO, 0,25 mmol de disseleneto bis(2-aminofenila) (**4**) e 0,5 mmol do metabissulfito de sódio, em atmosfera de nitrogênio e aquecimento de 120 °C.

Contudo, é importante ressaltar que ainda avaliar-se-á condições reacionais alternativas visando verificar a temperatura ideal para a reação.

### 3. CONCLUSÃO

Os resultados parciais para a síntese de 2-carbonil-1,3-benzosselenazóis obtidos até o presente momento são bastante promissores e a otimização das condições reacionais está em fase final. Uma vez que, a melhor condição reacional for obtida, o disseleneto de bis(2-aminofenila) será fixado como reagente padrão e glioxais diferentemente substituídos gerados *in situ* a partir de cetonas serão utilizados. A partir disso, busca-se verificar a versatilidade da metodologia sintética desenvolvida na obtenção de 2-carbonil-1,3-benzosselenazóis diferentemente substituídos. Além disso, estes são compostos promissores como pró-fármacos e serão avaliados quanto as suas possíveis atividades farmacológicas.

### 4. REFERÊNCIAS

- 1- Grimett, M. R.; Barton, D.; Ollis, D. **Em Comprehensive Organic Chemistry**; Pergamon: United Kingdon, 1979.
- 2- (a) Tron, G. C.; Pirali, T.; Billington, R. A.; Canonico, P. L.; Sorba, G.; Genazzani, A. A. Click Chemistry Reactions in Medicinal Chemistry: Applications of the 1,3-dipolar Cycloaddition Between Azides and Alkynes; **Medicinal Research Reviews** 28, 278 - 308. 2008 (b) Hein, C. D.; Liu, X. M.; Wang, D. Click Chemistry, A Powerful Tool for Pharmaceutical Sciences; **Pharmaceutical Research** 25, 2216 – 2230, 2008.
- 3- Bastero, A.; Font, D.; Pericas, M. A. Assessing the Suitability of 1,2,3-Triazole Linkers for Covalent Immobilization of Chiral Ligands: Application to Enantioselective Phenylation of Aldehydes; **Journal Organic Chemistry** 72, 2460 - 2468, 2007. (b) Chas-saing, S.; Kumarraja, M.; Sido, A. S. S.;

- Paie, P. Click Chemistry in CuI-zeolites: The Huisgen [3+ 2]-Cycloaddition; **Organic Letters** 9, 883 - 886, 2007.
- 4- Mugesh, G.; du Mont, W. W.; Sies, H. Chemistry of Biologically Important Synthetic Organoselenium Compounds; **Chemical Reviews** 101, 2125 - 2179, 2001.
  - 5- (a) Tiecco, M.; Testaferri, L.; Santi, C.; Tomassini, C.; Marini, F.; Bagnoli, L.; Temperini, A. Asymmetric Azidoselenenylation of Alkenes: A Key Step for the Synthesis of Enantiomerically Enriched Nitrogen-Containing Compounds; **Angewandte Chemie, International Edition** 42, 3131 - 3133, 2003. (b) Saraiva, M. T.; Seus, N.; Souza, D.; Rodrigues, O. E. D.; Paixão, M. W.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J.; Perin, G.; Alves, D. Synthesis of [(Arylselanyl)alkyl]-1,2,3-triazoles by Copper-Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloaddition of (Arylselanyl)alkynes with Benzyl Azides; **Synthesis** 2012, 44, 1997.
  - 6- Mortimer, C. G.; Wells, G.; Crochard, J. -P.; Stone, E. L.; Bradshaw, T. D.; Stevens, M. F. G.; Westwell, A. D. J. Antitumor Benzothiazoles. 26. (1) 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)-5-fluorobenzothiazole (GW 610, NSC 721648), a Simple Fluorinated 2-Arylbenzothiazole, Shows Potent and Selective Inhibitory Activity against Lung, Colon, and Breast Cancer Cell Lines; **Journal of Medicinal Chemistry** 49, 179 - 185. 2006.
  - 7- Quin, L. D.; Tyrell, J. A. **Fundamentals of Heterocyclic Chemistry** Wiley/VCH, Weinheim, 2010.
  - 8- Radatz, C.S.; Alves, D.; Schneider, P.H. Direct synthesis of 2-aryl-1,3-benzoselenazoles by reaction of bis(2-aminophenyl) diselenides with aryl aldehydes using sodium metabisulfite; **Tetrahedron** 69, 1316 - 1321, 2013.
  - 9- Zhu, Y.-p.; Liu, M.-c.; Jia, F.-c.; Yuan, J.-j.; Gao, Q.-h.; Lian, M.; Wu, A.-x. Metal-Free sp<sup>3</sup> C-H Bond Dual-(Het)arylation: I<sub>2</sub>-Promoted Domino Process to Construct 2,2-Bisindolyl-1-arylethanones; **Organic Letters** 14, 3392 - 3395, 2012.