

SÍNTESE DIRETA DE 4-ORGANOILSELANIL-7-CLOROQUINOLINAS PARTIR DE 4,7-DICLOROQUINOLINAS E ORGANOSELANOIS

EDUARDO S.BARBOSA¹; LUIS F. B DUARTE²; DIEGO ALVES³; RICARDO F.SCHUMACHER⁴

¹CCQFA - Universidade Federal de Pelotas – UFPel – didu199217@gmail.com

²CCQFA - Universidade Federal de Pelotas – UFPel – mano_hank@yahoo.com.br

³CCQFA- Universidade Federal de Pelotas – UFPel – diego.alves@ufpel.edu

⁴CCQFA- Universidade Federal de Pelotas – UFPel – ricardo.schumacher@ufpel.edu.br

1. INTRODUÇÃO

Os compostos classificados como heterociclos são constituídos por um ou mais ciclos que possuem átomos de pelo menos dois elementos diferentes em sua estrutura. Estes compostos constituem a maior e mais variada família de compostos orgânicos (BARREIRO e FRAGA, 2001). Na década passada a maioria dos fármacos em uso clínico apresentavam em sua estrutura no mínimo um núcleo heterocíclico. Uma vez que esses possuem uma ampla aplicação na química medicinal em virtude de suas propriedades farmacológicas, a química orgânica sintética se interessa no desenvolvimento de novas metodologias e na formação de novos compostos heterocíclicos (PATRICK, 2009).

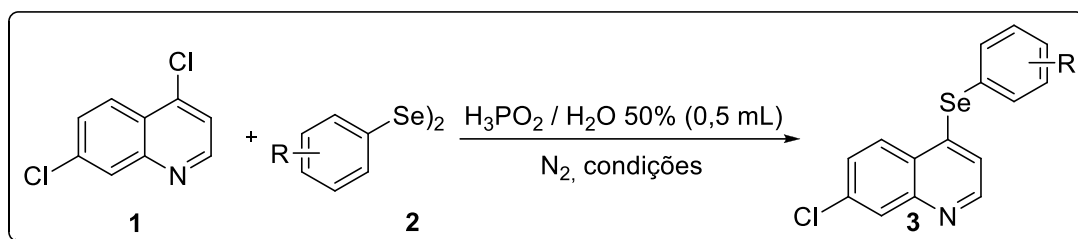
Na classe dos heterociclos destaca-se o estudo das quinolinas, compostos caracterizados por conterem em sua estrutura um anel benzênico fundido a um anel piridínico (Figura 1) (KATRITZKY, 2000). A quinolina foi isolada pela primeira vez em meados de 1834, quando o químico francês Charles Gerhardt provocou a decomposição de um extrato de quinina, obtido de um arbusto da família das *Rubiáceas* (ACHESON, 1977).



Figura 1: Estrutura química da Quinolina

Por outro lado, os organocalcogênios desempenham um papel importante na síntese orgânica, podendo o átomo de calcogênio apresentar comportamento de nucleófilo ou de eletrófilo dependendo das condições de reação. Além disso, destacam-se por apresentarem atividades farmacológicas diversas, destacando-se a antioxidante (SCHUMACHER et al, 2011).

Devido ao fato de não existirem metodologias simples para a obtenção de moléculas contendo o núcleo quinolínico ligado a um grupamento orgânico contendo selênio, este trabalho teve como objetivo, a síntese direta de 4-arilselanil-7-cloroquinolinas **3** através de reações entre 4,7-dicloroquinolina **1** e disselenetos de diarila **2** (Esquema 1).



Esquema 1. Esquema geral do projeto.

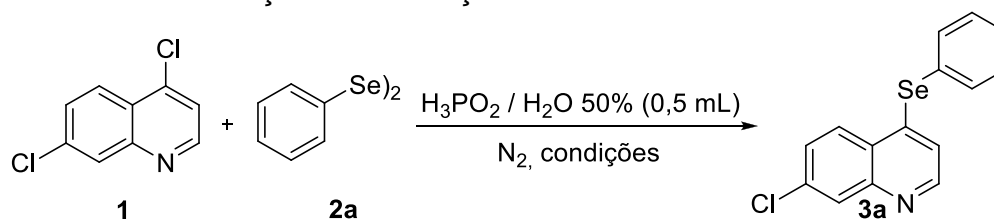
2. METODOLOGIA

2.1.Procedimento Geral para a Síntese das 4-arilselanil-7-cloroquinolinas 3

Em tubo de Schlenk adicionou-se o disseleneto de diarila **2** apropriado (0,25 mmol), seguido da adição de ácido hipofosforoso (0,5 mL). Após uma hora de reação adicionou-se 4,7-dicloroquinolina **1** (0,5 mmol). A mistura reacional resultante ficou sob agitação magnética em atmosfera inerte (Nitrogênio), onde o consumo dos materiais de partida e a formação dos produtos foram observados por placas de cromatografia em camada delgada (CCD). Após o total consumo dos materiais de partida adicionou-se na mistura reacional acetato de etila (15 mL) e lavou-se a fase orgânica com água destilada (3 x 15 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO_4 e concentrada sob vácuo. As 4-arilselanil-7-cloroquinolinas **3** obtidas foram purificadas por cromatografia em coluna de gel de sílica utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (90:10) como eluente.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Inicialmente, os estudos foram focados na síntese da 7-cloro-4-fenilselanilquinolina **3a** utilizando a mistura de ácido hipofosforoso/água (50%) como solvente a uma temperatura de 90 °C sob atmosfera de N_2 (Tabela 1).

Tabela 1: Otimização das condições reacionais.^a

Linha	Temperatura (°C)	Tempo (min)	Rendimento de 3a (%)
1	90	60(clivando)+60	69
2	90	60	82
3 ^b	90	10	88
4 ^b	150	1	32
5 ^b	90	15	83
6 ^b	90	10	55
7 ^b	8	10	82
8	60 → t.a.	30(clivando)+30	88
9	60 → t.a.	15(clivando)+15	31
10	60	60+60	99

^a Reação realizada com a 4,7-dicloroquinolina **1** (0,5 mmol), disseleneto de difenila **2a** (0,25 mmol), $\text{H}_3\text{PO}_2(\text{aq})$ (0,5 mL) sob atmosfera inerte (N_2). ^b Reação realizada utilizando um micro-ondas científico.

As primeiras reações foram realizadas através da reação da 4,7-dicloroquinolina **1** com o disseleneto de difenila **2a**, utilizando a condição reacional citada anteriormente, onde o produto desejado **3a** foi obtido em 69% de rendimento em um tempo reacional total de 120 minutos (60+60) (Tabela 1, linha 1). Nas linhas 3-7, utilizou-se o micro-ondas científico para otimizar a reação, variando-se o tempo de reação e a temperatura. Para as linhas 8 e 9, inicialmente utilizou-se temperatura de 60 °C para formar a espécie nucleofílica do selênio, que em seguida foi baixada para a temperatura ambiente com posterior adição da 4,7-dicloroquinolina **1**. Nesses casos, o produto desejado foi obtido com rendimentos de 81% e 32%, respectivamente. Por fim, quando a reação entre o disseleneto de difenila **2a** e a 4,7-dicloroquinolina **1** foi realizada a temperatura constante de 60 °C e sob atmosfera inerte (nitrogênio), um excelente resultado foi obtido, no qual o produto **3a** foi formado com 99% de rendimento (Tabela 1, linha 10).

Após a obtenção destes resultados, e encontrada a melhor condição de reação (Tabela 1, Exemplo 11), os estudos foram direcionados no sentido de explorar a versatilidade e as limitações da metodologia. Dessa forma, explorou-se a reação da 4,7-dicloroquinolina **1** com diferentes disselenetos de diorganoíla **2a-l** (Figura 2).

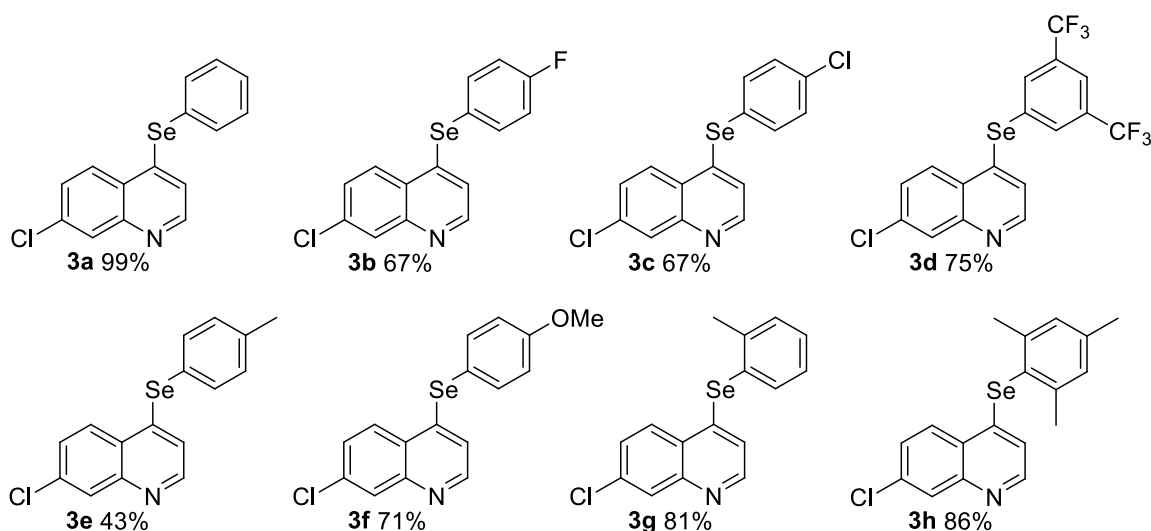


Figura 2. 4-Organoilselanil-7-cloroquinolinas **3a-h** sintetizadas.

4. CONCLUSÕES

Considerando-se os objetivos e analisando os resultados obtidos até o momento, pode-se afirmar que o estudo desenvolvido até o momento descreveu o uso de disselenetos de diarila e a 4,7-dicloroquinolina para na síntese direta de 4-arilselanil-7-cloroquinolinas, através de condições reacionais brandas do ponto de vista sintético.

Até o momento, oito novos compostos foram sintetizados com rendimentos que variaram de bons a excelentes. Em vista da simplicidade e eficiência sintética, a possibilidade de explorar novos heterociclos nitrogenados e o estudo do potencial farmacológico desses compostos compreende a continuidade desse projeto.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BARREIRO, E.J.; FRAGA, C.A.F. **Química Medicinal: As bases moleculares da ação de fármacos**, Artemed Editora, 2001, p. 53-81.

PATRICK, **G.L.** **An introduction to medicinal chemistry**, 4 ed. New York, Oxford University Press, 2009.

KATRITZKY, A. R.; POZHARSKII A. F. **Handbook of Heterocyclic Chemistry**, 2ed; Pergamon: Oxford, 2000.

ACHESON, R. M. **An introduction to the chemistry of heterocycle compounds**. 3 ed. Canada: John Wiley & Sons, 1977, p. 501.

SCHUMACHER, R. F.; ROSÁRIO, A. R.; SOUZA, A. C. G.; ACKER, C. I., NOGUEIRA, C. W.; ZENI, G. The potential antioxidant activity of 2,3-dihydroselenophene, a prototype drug of 4-aryl-2,3-dihydroselenophenes **Bioorganic & Medicinal Chemistry** v. 19, p. 1418-1425, 2011.