

ESTUDOS INICIAIS PARA A SÍNTESE DE 2-ARILSELENOFENO[2,3-*b*]PIRIDINAS

RICARDO HELLWIG BARTZ¹; THIAGO JACOBSEN PEGLOW²;
GELSON PERIN³

¹Universidade Federal de Pelotas – quimricardo20@gmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – thiago_lasol@yahoo.com.br

³Universidade Federal de Pelotas – gelson_perin@ufpel.edu.br

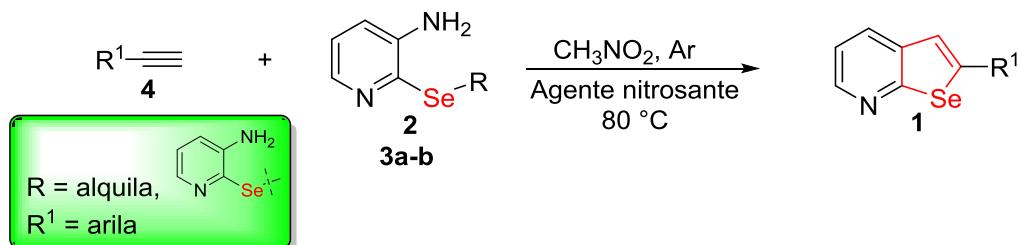
1. INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas tem aumentado o interesse científico envolvendo a química dos compostos orgânicos contendo átomos de selênio, principalmente devido a sua versatilidade em diversas transformações orgânicas (SANCINETO; 2016). Além disso, eles vêm se destacando em diversas áreas de pesquisa, bem como em estudos de novas moléculas com propriedades farmacológicas diversas (ORIAN; 2013).

Neste contexto, alguns compostos que merecem destaque quanto as suas propriedades farmacológicas são os heterocíclicos. Esta classe de compostos, em geral, apresenta em sua estrutura diferentes heteroátomos como o selênio, o oxigênio, o enxofre ou o nitrogênio (RAPPOPORT; 2014). Entre os compostos que apresentam esses núcleos destacam-se, por exemplo, a piridina e o selenofeno. Os compostos com o núcleo da piridina vêm se destacando em estudos relacionados a atividades biológicas (BARCELLOS; 2017), além de estarem presentes em diversos fármacos, agroquímicos e na vitamina B₆ (HENRY; 2004).

Somado a isso, os compostos com o núcleo selenofeno também apresentam diversas atividades biológicas já descritas (SHIAH; 2007), como é o caso do composto conhecido como D-501036 descrito por sua atividade antitumoral. Além disso, também apresentam propriedades eletrônicas com diversas aplicações na ciência dos materiais (SAITO; 2015).

Neste contexto, neste trabalho descrevemos a síntese de uma nova classe de arilselenofenos **1** inéditos a partir das 3-amino-2-selenilpiridinas **2** e **3** e dos alquinos **4** (Esquema 1).



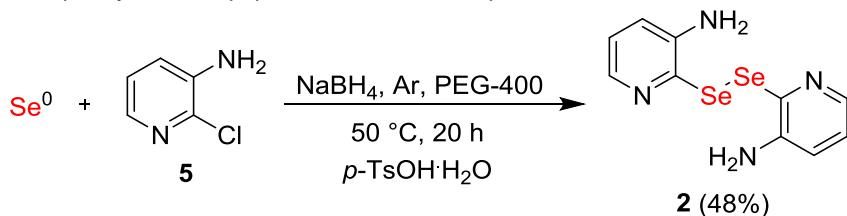
Esquema 1

2. METODOLOGIA

2.1. Síntese do disseleneto de bis-(3-amino-2-piridina) 2

Em um balão reacional de 25,0 mL adicionou-se o selênio elementar (0,6 mmol), o solvente PEG-400 (3,0 mL) e o agente redutor NaBH₄ (1,1 mmol) sob atmosfera inerte (Ar) e a temperatura ambiente. Em seguida, a mistura reacional foi aquecida a 50 °C e a reação foi mantida por agitação magnética por

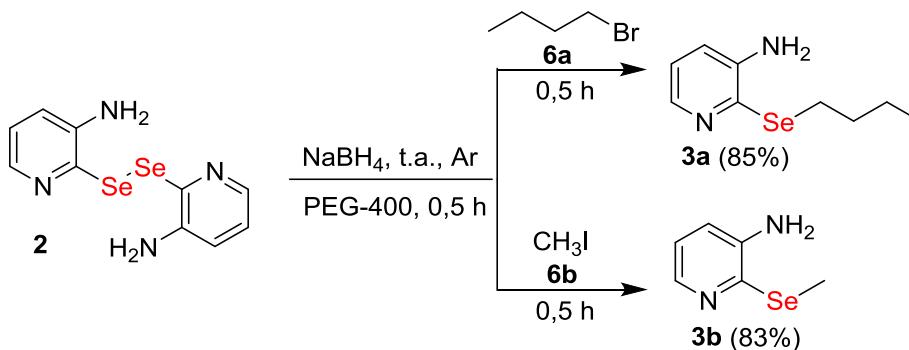
aproximadamente 0,5 h para redução do selênio, apresentando uma coloração clara. Posteriormente, foi adicionado a 3-amino-2-cloropiridina **5** (0,5 mmol) e o ácido *p*-toluenossulfônico monohidratado (1,0 mmol) previamente solubilizados em PEG-400 (1,0 mL). A reação permaneceu sob agitação magnética a 50 °C por mais 20 h. Após, foi realizada a extração utilizando acetato de etila, sendo a lavagem da fase orgânica realizada com solução aquosa de bicarbonato de sódio 1% (m/v) até a neutralização completa da fase aquosa. A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O produto foi purificado por recristalização em metanol e obtido em 48% de rendimento (Esquema 2) (PEGLOW; 2017).



Esquema 2

2.2. Síntese dos alquilselenetos **3a-b**

Em um balão reacional de 25,0 mL contendo uma mistura do disseleneto de bis-(3-amino-2-piridina) **2** (0,25 mmol) em PEG-400 (2,0 mL), sob atmosfera inerte (Ar), foi adicionado o agente redutor NaBH₄ (0,75 mmol) e agitado a temperatura ambiente por 0,5 h para a clivagem do disseleneto **2**. Em seguida foi adicionado o respectivo haleto de alquila **6** (0,5 mmol) e agitado por mais 0,5 h na mesma temperatura. Após, os produtos foram extraídos com acetato de etila e lavados com água, sendo que a fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro, filtrado e o solvente evaporado sob pressão reduzida. Os produtos **3** foram purificados por coluna cromatográfica de sílica gel utilizando como eluente, hexano/acetato de etila (90:10) (Esquema 3) (PEGLOW; 2017).



Esquema 3

2.3. Síntese de 2-ariselenofeno[2,3-*b*]piridina **1**

Em um tubo de Schlenk de 10,0 mL foi adicionado o composto **2** (0,125 mmol), ou o composto **3** (0,25 mmol), o alquino (0,75 mmol) **4**, nitrometano (1,0 mL) como solvente e por fim o *tert*-butil nitrito (0,5 mmol). O meio reacional foi mantido sob agitação magnética por 2 h a temperatura de 80 °C sob atmosfera inerte de argônio. Após, o produto foi extraído com acetato de etila e a fase orgânica lavada com água, sendo seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O produto **1** foi purificado por coluna

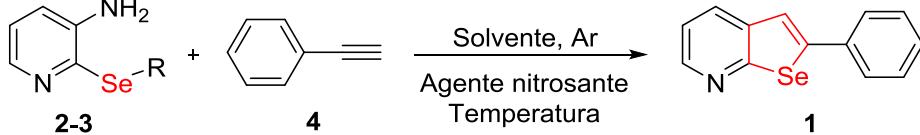
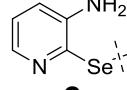
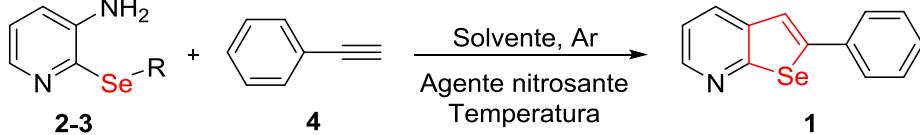
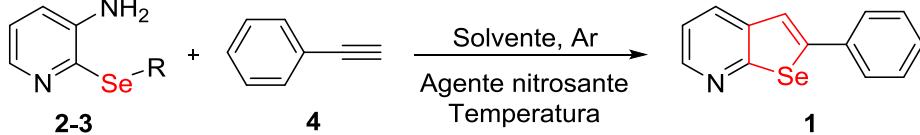
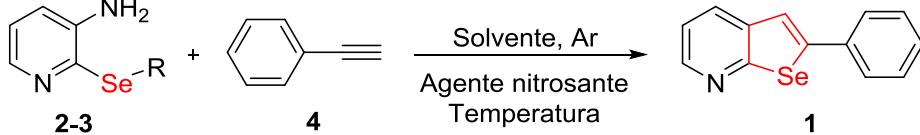
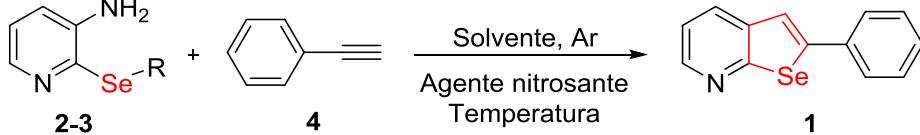
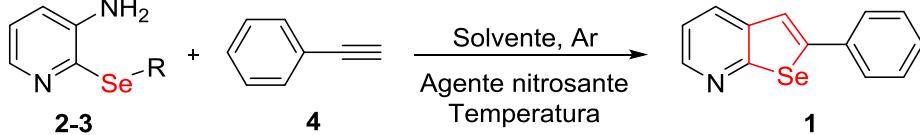
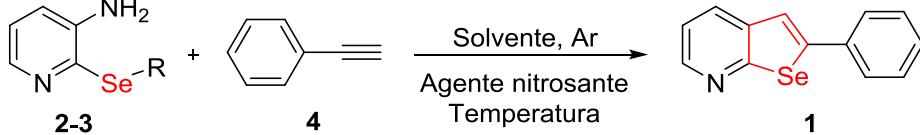
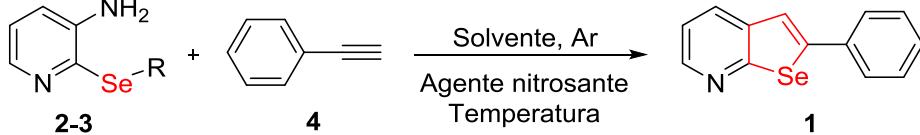
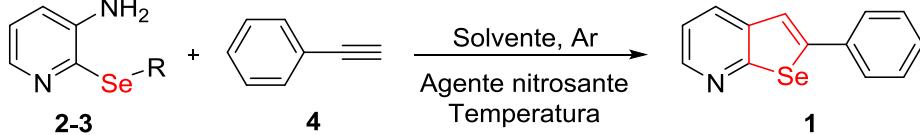
cromatográfica de sílica gel utilizando como eluente hexano/acetato de etila (97:3).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Baseado em um trabalho realizado recentemente por Zang e colaboradores (ZANG; 2016) iniciou-se o estudo de otimização das condições reacionais para a síntese das 2-arylselenofeno[2,3-*b*]piridinas **1** através de uma reação radicalar em cascata. Foi utilizado inicialmente o disseleneto **2** (0,125 mmol), fenilacetíleno **4** (0,75 mmol), nitrometano (1,0 mL) como solvente e o agente nitrosante $^t\text{BuONO}$ (0,5 mmol) a 80 °C sob atmosfera inerte de argônio. Após 2 h foi observado o consumo total do material de partida e o produto **1** foi obtido com rendimento moderado de 40% (Tabela 1, Linha 1). Quando foram utilizados os selenetas alifáticos **3a** e **3b** a reação não se mostrou efetiva, com a formação de maior quantidade de subprodutos e após 2 h o produto foi obtido em rendimentos isolados de 23 e 27%, respectivamente (Tabela 1, Linhas 2 e 3).

Utilizando o disseleneto **2** e mantendo a reação por 17 h, o rendimento do produto não foi alterado significativamente (Tabela 1, Linha 4). Também foi avaliada a utilização de outro agente nitrosante como o $^t\text{C}_5\text{H}_{11}\text{ONO}$, entretanto, houve um decréscimo no rendimento do produto **1** para apenas 20% após 2 h de reação (Tabela 1, Linha 5).

Tabela 1: Estudo da reação para a síntese do composto **1**.^a

| Linha | R | 2 ou 3 (mmol) | Solvente | Temp. (°C) | Tempo (h) | Rend. ^b (%) |  |
|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------|---------------|--------------|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | | | | | |
| 1 |  | 0,125 | CH_3NO_2 | 80 | 2 | 40 |  |
| 2 | $^n\text{C}_4\text{H}_9$ 3a | 0,250 | CH_3NO_2 | 80 | 2 | 23 |  |
| 3 | CH_3 3b | 0,250 | CH_3NO_2 | 80 | 2 | 27 |  |
| 4 | 2 | 0,125 | CH_3NO_2 | 80 | 17 | 30 |  |
| 5 ^c | 2 | 0,125 | CH_3NO_2 | 80 | 2 | 20 |  |
| 6 | 2 | 0,125 | CH_3NO_2 | 50 | 3 | 21 |  |
| 7 | 2 | 0,125 | CH_3NO_2 | Refluxo | 2 | 33 |  |
| 8 | 2 | 0,125 | DMSO | 80 | 2 | 15 |  |

^a Os reagentes **2** e **3**, juntamente com $^t\text{BuONO}$ (0,5 mmol) e o alquino **4** (0,75 mmol) foram adicionados em um tubo de Schlenk de 10,0 mL, utilizando 1,0 mL de solvente. A reação foi mantida sob atmosfera inerte de argônio e agitação magnética pelo tempo e temperatura indicados. ^b Rendimentos isolados por cromatografia em coluna de sílica-gel. ^c Foi utilizado o nitrito $^t\text{C}_5\text{H}_{11}\text{ONO}$ (0,5 mmol).

Foi avaliada também a temperatura do meio reacional e foi visto que em temperatura mais baixa o produto foi obtido com 21% de rendimento (Tabela 1, Linha 6) e sob refluxo o produto foi obtido com 33% de rendimento em 2 h (Tabela 1, Linha 7). Por fim, foi avaliada a utilização de outro solvente, mas não foram observados resultados significativos (Tabela 1, Linha 8).

4. CONCLUSÃO

O estudo apresentado encontra-se em fase inicial e as condições reacionais estão sendo avaliadas para determinar a melhor condição para obtenção da 2-ariselenofeno[2,3-*b*]piridina **1** de forma eficiente. Até o momento, a partir dos resultados preliminares obtidos é possível concluir que a metodologia utilizada para a síntese desses compostos é viável e de fácil execução, com a obtenção de um produto inédito com moderado rendimento. Após a conclusão dos estudos da otimização das condições reacionais, pretende-se verificar o comportamento da reação frente a alquinos terminais arílicos e alifáticos além de alquinos internos para, posteriormente, submeter este trabalho a uma revista científica da área. Além disso, as novas substâncias sintetizadas serão submetidas a ensaios biológicos visando avaliar seu potencial farmacológico.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BARCELLOS, A. M.; ABENANTE, L.; SARRO, M. T.; LEO, I. D.; LENARDÃO, E. J.; PERIN, G.; SANTI, C. New Prospective for Redox Modulation mediated by Organoselenium and Organotellurium Compounds. *Curr. Org. Chem.*, v.21, p.1-18, 2017.
- Henry, G. D. De Novo Synthesis of Substituted Pyridines. *Tetrahedron*, v.60, p.6043-6061, 2004.
- ORIAN, L.; TOPPO, S. Organochalcogen peroxidase mimetics as potential drugs: a long story of a promise still unfulfilled. *Free Radic. Biol.*, v. 66, p. 65-74, 2014.
- PEGLOW, T. J.; SCHUMACHER, R. F.; CARGNELUTTI, R.; REIS, A. S.; LUCHESE, C.; WILHELM, E. A.; PERIN, G. Preparation of bis(2-pyridyl) diselenide derivatives: Synthesis of selenazolo[5,4-*b*]pyridines and unsymmetrical diorganyl selenides, and evaluation of antioxidant and anticholinesterasic activities. *Tetrahedron Lett.*, v. 58, p.3734-3738, 2017.
- RAPPOPORT, Z. The Chemistry of Organic Selenium and Tellurium Compounds. John Wiley & Sons: Chichester, 2014.
- SAITO, M.; OSAKA, I.; SUZUKI, Y.; TAKIMIYA, K.; OKABE, T.; IKEDA, S.; ASANO, T. Highly Efficient and Stable Solar Cells Based on Thiazolothiazole and Naphthobisthiadiazole Copolymers. *Sci. Rep.*, v.5, n.14202, p.1-9, 2015.
- SHIAH, H-S.; LEE, W-S.; JUANG, S-H.; HONG, P-C.; LUNG, C-C.; CHANG, C-J.; CHOU, K-M.; CHANG, J-Y. Mitochondria-mediated and p53-associated apoptosis induced in human cancer cells by a novel selenophene derivative, D-501036. *Biochem. Pharm.*, v.73, p.610-619, 2007.
- SANCINETTO, L.; PALOMBA, M.; BAGNOLI, L.; MARINI, F.; SANTI, C. Advances in Electrophilic Organochalcogen Reagents. *Curr. Org. Chem.*, v.20, p.122-135, 2016.
- ZANG, H.; SUN, J-G.; DONG, X.; LI, P.; ZHANG, B. Preparation of Benzothiophenes and Benzoselenophenes from Arylamines and Alkynes via Radical Cascade Reactions. *Adv. Synth. Catal.*, v.358, p.1746-1752, 2016.