

ESTUDOS INICIAIS PARA A SÍNTSEDE δ -ORGANOSSELANIL ÁLCOOIS A PARTIR DO 1,8-CINEOL E DE ESPÉCIES NUCLEOFÍLICAS DE SELÊNIO

LUCAS EMANUEL BELUZZO IAROCZ¹; PATRICK CARVALHO NOBRE²; JOSÉ EDMILSON RIBEIRO NASCIMENTO³; RAQUEL GUIMARÃES JACOB⁴; MÁRCIO SANTOS DA SILVA⁵

¹Universidade Federal de Pelotas – lucasiarocz@gmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – patricknobre92@gmail.com

³Universidade Federal de Pelotas – jedmilsonrr@gmail.com

⁴Universidade Federal de Pelotas – raqueljacobs@yahoo.com.br

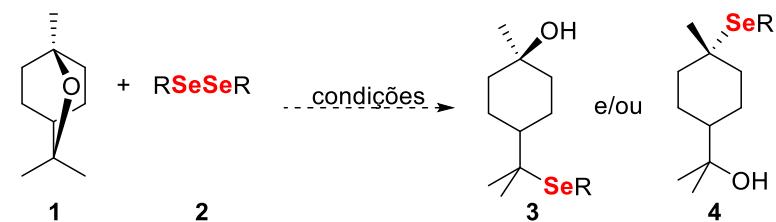
⁵Universidade Federal de Pelotas – marciosasi@yahoo.com.br

1. INTRODUÇÃO

Na linha de pesquisa relacionada à química dos produtos naturais, a modificação química de óleos essenciais se destaca em razão da possibilidade de atribuição ou potencialização de atividades biológicas para esses compostos, como a potencialização das atividades antimicrobiana (VICTORIA *et al*, 2009) e antioxidante, como também a atribuição de atividade antidepressiva (VICTORIA *et al*, 2014). Entre os óleos essenciais explorados em química orgânica sintética e química medicinal, o eucaliptol (1,8-cineol) desporta como um excelente candidato aos estudos de modificação química, haja vista as suas propriedades anti-inflamatórias (CACERES *et al*, 2017) e antibacterianas (SEBEI *et al*, 2015), que podem vir a ser aprimoradas.

Ademais, a química dos compostos organocalcogênios, especialmente os que contêm átomos de S, Se e Te, foi consolidada ao longo das últimas décadas devido, principalmente, à aplicabilidade que os mesmos apresentam em variados campos da ciência (PERIN *et al*, 2016). Outrossim, o grupo de compostos que possui uma ou mais ligações C-Se, chamados de compostos organosselênio, é amplamente estudado em virtude de serem promissores agentes antidepressivos (CASARIL *et al*, 2017), de combate ao Alzheimer (ZHIREN *et al*, 2015) e anti-inflamatórios (VOSS *et al*, 2018). Além disso, esses compostos podem atuar como organocatalisadores (LENARDÃO *et al*, 2018; SINGH; WIRTH, 2019) e serem aplicados como agentes de selenilação (ARAUJO *et al*, 2020; OLIVEIRA *et al*, 2015), bem como são utilizados devido às atividades fotofísicas e às aplicações ópticas (HOOVER; SEFROS, 2019).

Desse modo, ao considerar dois dos objetivos do nosso grupo de pesquisa, que consistem no aproveitamento de recursos naturais renováveis para a síntese orgânica e no desenvolvimento de métodos para a obtenção de compostos organocalcogênios, o trabalho proposto visa estudar a reação entre o 1,8-cineol **1** e os disselenetos de diorganoíla **2** para a síntese seletiva de δ -organosselanol álcoois **3** e/ou **4** (Esquema 1).



R = alquila ou arila

Esquema 1

2. METODOLOGIA

Em um balão reacional de duas bocas de 25 mL, sob atmosfera inerte de gás nitrogênio (N_2) e à temperatura ambiente, foi adicionado o disseleneto de difenila **2** (0,25 mmol) seguido por 3 mL de solvente. A mistura permaneceu sob agitação magnética por um período de 5 minutos para ser homogeneizada e, a seguir, o hidreto de boro e sódio ($NaBH_4$) foi adicionado na quantidade de 0,30 mmol. Por último, o 1,8-cineol **1** (0,50 mmol) foi adicionado e a temperatura do meio reacional foi elevada com o uso de um agitador magnético com aquecimento. As reações executadas foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada (CCD) ao longo do tempo indicado na tabela 1.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

De posse dos materiais de partida, os testes reacionais foram iniciados com o intuito de determinar uma condição que possibilitasse a síntese do composto **3** e/ou **4**. Os testes consistiram em explorar a capacidade do hidreto de boro e sódio ($NaBH_4$) de gerar espécies nucleofílicas de selênio *in situ* (PERIN *et al.*, 2017) em uma tentativa de abertura do anel do composto **1**. Desse modo, ele foi adicionado ao meio reacional na quantidade de 0,30 mmol para promover uma ruptura heterolítica e gerar 0,50 mmol do ânion fenilselenolato ($PhSe^-$) a partir de 0,25 mmol do composto **2**. Posteriormente, ocorreu a adição de 0,50 mmol do composto **1**, como também foram empregados diferentes solventes. No primeiro teste reacional, o solvente escolhido foi o etanol (EtOH) e a reação foi realizada à temperatura ambiente. Contudo, após 24h, não foi observada a formação do produto de interesse (Tabela 1, linha 1).

Tabela 1: Estudo das condições reacionais para a obtenção do composto **3** ou **4**.^{a,b,c}

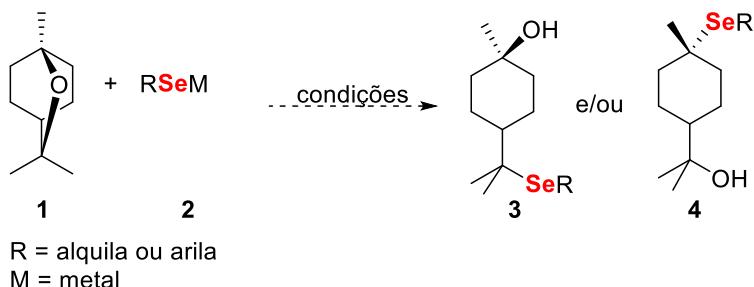
Linha	1 (mmol)	2 (mmol)	Solvente	Tempo (h)	Temperatura (°C)	Reação	
						3	4
1	0,50	0,25	EtOH	24	t.a		
2	0,50	0,25	DMF	24	90		
3	0,50	0,25	DMSO	24	90		
4	0,50	0,25	Glicerol	24	120		
5	0,50	0,25	PEG-400	24	120		

^a O hidreto de boro e sódio ($NaBH_4$) foi adicionado na quantidade de 0,30 mmol. ^b Foram utilizados 3 mL de solvente em cada reação. ^c Não foi observada a formação dos compostos de interesse.

Os testes reacionais subsequentes exploraram solventes com temperaturas de ebulição elevadas com o objetivo de fornecer uma maior quantidade de energia, através do aquecimento, para promover a abertura do anel do composto **1**. O segundo teste executado envolveu a substituição do etanol pela *N,N*-dimetilmetanamida (DMF), assim como ocorreu um aumento de temperatura para 90 °C. Porém, após 24h, não foi observada a formação do produto de interesse (Tabela 1, linha 2). Logo, o DMF foi substituído, nas reações posteriores, pelo dimetilsulfóxido (DMSO) em uma reação à 90 °C, pelo propano-1,2,3-triol (Glicerol) em uma reação à 120 °C e pelo polietilenoglicol (PEG-400)

em uma reação à 120 °C, sem que fosse observada a formação do composto de interesse (Tabela 1, linhas 3-5).

As perspectivas futuras visam continuar as tentativas de promover a abertura do anel do 1,8-cineol através da atuação de espécies nucleofílicas de selênio. Contudo, os nucleófilos deixarão de ser gerados *in situ* e passarão a ser inseridos no meio reacional por intermédio de organosselenolatos metálicos, que são utilizados para promover a abertura do anel de lactonas, de acordo com o que foi reportado por SILVA *et al* (2009).



Esquema 2

4. CONCLUSÕES

O estudo apresentado encontra-se em fase inicial, assim como as condições reacionais permanecem sob avaliação, para determinar o melhor método para sintetizar o composto de interesse de modo eficiente. A interrupção das atividades laboratoriais, relacionadas a esse trabalho, ocorreu devido à pandemia de SARS-CoV-2, porém o planejamento sintético está em andamento para que, assim que for possível, essa pesquisa seja retomada. De modo geral, apesar dos resultados pouco satisfatórios obtidos, o trabalho é potencialmente promissor em razão dos testes reacionais futuros.

Após encontrar um método que permita sintetizar os δ -organosselaniol ácoois, será dada continuidade à pesquisa por meio da execução de estudos de otimização e da versatilidade do método, bem como a realização de estudos mecanísticos. Posteriormente, é cogitada a realização de ensaios biológicos por grupos de pesquisa parceiros, com o intuito de investigar as aplicabilidades farmacológicas e biotecnológicas dos compostos sintetizados, assim como almeja-se publicar a pesquisa desenvolvida em uma revista científica da área.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ARAUJO, D. R.; LIMA, Y. R.; BARCELLOS, A. M.; SILVA, M. S.; JACOB, R. G.; LENARDÃO, E. J.; BAGNOLI, L.; SANTI, C.; PERIN, G. Ultrasound-Promoted Radical Synthesis of 5-Methylselanyl-4,5-dihydroisoxazoles. **European Journal of Organic Chemistry**, Weinheim, v.2020, n.5, p.586-592, 2020.
- CACERES, A. I.; LIU, B.; JABBA, S. V.; ACHANTA, S.; MORRIS, J. B.; JORDT, S. E. Transient Receptor Potential Cation Channel Subfamily M Member 8 channels mediate the anti-inflammatory effects of eucalyptol. **British Journal of Pharmacology**, Hoboken, v.174, n.9, p.867-879, 2017.
- CASARIL, A. M.; DOMINGUES, M.; FRONZA, M.; VIEIRA, B.; BEGNINI, K.; LENARDÃO, E. J.; SEIXAS, F. K.; COLLARES, T.; NOGUEIRA, C. W.; SAVENAGA, L. Antidepressant-like effect of a new selenium-containing compound is accompanied by a reduction of neuroinflammation and oxidative

- stress in lipopolysaccharide-challenged mice. **Journal of Psychopharmacology**, Thousand Oaks, v.31, n.9, p.1263-1273, 2017.
- HOOVER, G. C.; SEFEROS, D. S. Photoactivity and optical applications of organic materials containing selenium and tellurium. **Chemical Science**, London, v.10, p.9182-9188, 2019.
- LENARDÃO, E. J.; SANTI, C.; SANCINETO, L. **New Frontiers in Organoselenium Compounds**, New York: Springer Publishing, 2018.
- OLIVEIRA, D. H.; AQUINO, T. B.; NASCIMENTO, J. E. R.; PERIN, G.; JACOB, R. G.; ALVES, D. Direct Synthesis of 4-Organylselanylpyrazoles by Copper-Catalyzed One-Pot Cyclocondensation and C-H Bond Selenylation Reactions. **Advanced Synthesis & Catalysis**, Hoboken, v.357, n.18, p.4041-4049, 2015.
- PERIN, G.; ALVES, D.; JACOB, R. G.; BARCELLOS, A. M.; SOARES, L. K.; LENARDÃO, E. J. Synthesis of Organochalcogen Compounds using Non-Conventional Reaction Media. **ChemistrySelect**, Weinheim, v.1, n.2, p.205-258, 2016.
- PERIN, G.; BARCELLOS, A. M.; LUZ, E. Q.; BORGES, E. L.; JACOB, R. G.; LENARDÃO, E. J.; SANCINETO, L.; SANTI, C. Green Hydroselenation of Aryl Alkynes: Divinyl Selenides as a Precursor of Resveratrol. **Molecules**, Basel, v.22, n.2, p.327-338, 2017.
- SEBEI, K.; SAKOUIHI, F.; HERCHI, W.; KHOUJA, M. L.; BOUKHCHINA, S. Chemical composition and antibacterial activities of seven *Eucalyptus* species essential oils leaves. **Biological Research**, Santiago, v.48, n.7, 2015.
- SILVA, M. S.; SANTOS, A. A. D.; COMASSETTO, J. V. The soft nucleophilicity of organotellurolates driving the $\text{Sn}2$ -type lactone ring-opening reaction. **Tetrahedron Letters**, Amsterdam, v.50, n.47, p.6498–6501, 2009.
- SINGH, F. V.; WIRTH, T. Selenium reagents as catalysts. **Catalysis Science & Technology**, London, v.9, n.5, p.1073-1091, 2019.
- VICTORIA, F. N.; ANVERSA, R.; PENTEADO, F.; CASTRO, M.; LENARDÃO, E. J.; SAVEGNAGO, L. Antioxidant and antidepressant-like activities of semi-synthetic α -phenylseleno citronellal. **European Journal of Pharmacology**, Amsterdam, v.742, n.5, p.131-138, 2014.
- VICTORIA, F. N.; RADATZ, C. S.; SACHINI, M.; JACOB, R. G.; PERIN, G.; SILVA, W. P.; LENARDÃO, E. J. KF/Al₂O₃ and PEG-400 as a recyclable medium for the selective α -selenation of aldehydes and ketones. Preparation of potential antimicrobial agents. **Tetrahedron Letters**, Amsterdam, v.50, n.49, p.6761-6763, 2009.
- VOSS, G. T.; OLIVEIRA, R. L.; SOUZA, J. F.; DUARTE, L. F. B.; FAJARDO, A. R.; ALVES, D.; LUCHESE, C.; WILHELM, E. A. Therapeutic and technological potential of 7-chloro-4-phenylselanyl quinoline for the treatment of atopic dermatitis-like skin lesions in mice. **Materials Science and Engineering: C**, Amsterdam, v.84, p.90-98, 2018.
- ZHIREN, W.; YALI, W.; WENRUI, L.; ZHIHONG, L.; ZONGHUA, L.; YANG, S.; RUIBO, W.; LING, H.; XINGSHU L. Computer-assisted designed “selenoxy-chinolin”: a new catalytic mechanism of the GPx-like cycle and inhibition of metal-free and metal-associated A β aggregation. **Dalton Transactions**, London, v.44, n.48, p.20913–20925, 2015.