

## SÍNTESE DE 4-SELANILANILINAS E 3-SELANILINDÓIS, ATRAVÉS DO USO DE ÁCIDOS ARILELENÍNICOS COMO FONTE DE SELÊNIO ELETROFÍLICO

JOÃO MARCOS ANGHINONI<sup>1</sup>; LAURA ABENANTE<sup>2</sup>; EDER JOÃO LENARDÃO<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal de Pelotas– joaomarcos9641@gmail.com 1

<sup>2</sup> Universidade Federal de Pelotas – laura.abenante2018@gmail.com 2

<sup>3</sup> Universidade Federal de Pelotas – penteado.filipe@gmail.com 3

<sup>4</sup> Universidade Federal de Pelotas – elenardao@gmail.com 4

### 1. INTRODUÇÃO

Os compostos indólicos são um dos heterociclos mais encontrados em compostos isolados de fontes naturais. Possuem um grande potencial farmacológico e são facilmente encontrados em diversos produtos como agrotóxicos, corantes, e suplementos alimentares. Além disso, este núcleo é parte da estrutura de diversos medicamentos como, por exemplo, o Ondasetron, utilizado para a supressão de náuseas e vômitos causados pelo tratamento de quimioterapia e radioterapia. (KAUSHIK, 2013)

Uma outra significante classe de compostos amplamente estudada pelos químicos orgânicos sintéticos são os organocalcôgenios, que tem demonstrado diversas aplicabilidades biológicas como atividade anticarcinogênica, antinociceptiva, anti-inflamatória e antioxidante. (NOGUEIRA, 2004)

Atualmente, os organocalcogenetos não simétricos como arenos contendo oxigênio ou nitrogênio, são moléculas muito importantes em diferentes campos biológicos. Os sulfuretos de arila que contêm estes grupos são um núcleo importante em muitos fármacos e existem muitos métodos disponíveis para obtê-los. Por outro lado, os estudos sobre os compostos que contêm selênio são limitados. Em relação à sua preparação na literatura, são relatados poucos artigos sobre a formação da ligação oxidativa C-Se/C-S pela ativação de arenos da ligação C(sp<sub>2</sub>)-H. (SABA, 2015)

É importante destacarmos o Ebselen, o composto contendo selênio que demonstrou ter efeito protetor contra o estresse oxidativo, isquemia cerebral e perda auditiva induzida pelo ruído. (Kil, J, 2007) Em um recente estudo, foi observado uma potente atividade antiviral contra o novo coronavírus, conhecido como Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus 2 (SARS-CoV-2), através da inibição de uma enzima chave essencial para a replicação e transcrição do vírus. (Z. JIN, 2020)

No entanto, os estudos relatados na literatura sobre a preparação e modificação desta classe de compostos ainda são limitados e são caracterizadas pelo uso de metal de transição como catalisadores, reações de longos tempos reacionais e solvents voláteis. Dessa forma, a proposta deste trabalho visa a síntese de 4-selanilanilinas e 3-selanilindóis a partir de ácidos arilselenínicos como fonte de selênio eletrofílico.

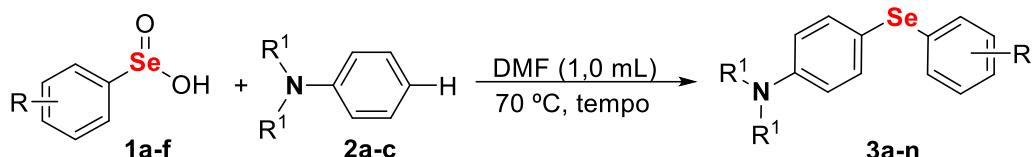
### 2. METODOLOGIA

O ácido benzenoselenínico **1a** foi preparado de acordo com a literatura (Syper, 1984) e foi usado como fonte eletrofílica de selênio, juntamente com o nucleófilo *N,N*-dimetilanilina **2a**, solvente, sob agitação e temperatura constante para obter o produto *N,N*-dimetil-4-(fenilselenil)anilina **3a**. Após a síntese da *N,N*-dimetil-4-(fenilselenil)anilina, o produto foi extraído com AcOEt

e solução saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Posteriormente o produto foi purificado utilizando placa preparativa.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para a otimização reacional o ácido benzenoselenínico **1a** foi preparado de acordo com a literatura, *N,N*-dimetilanilina **2a** como substrato para obter o *N,N*-dimetil-4-(fenilselanyl)anilina **3a**.

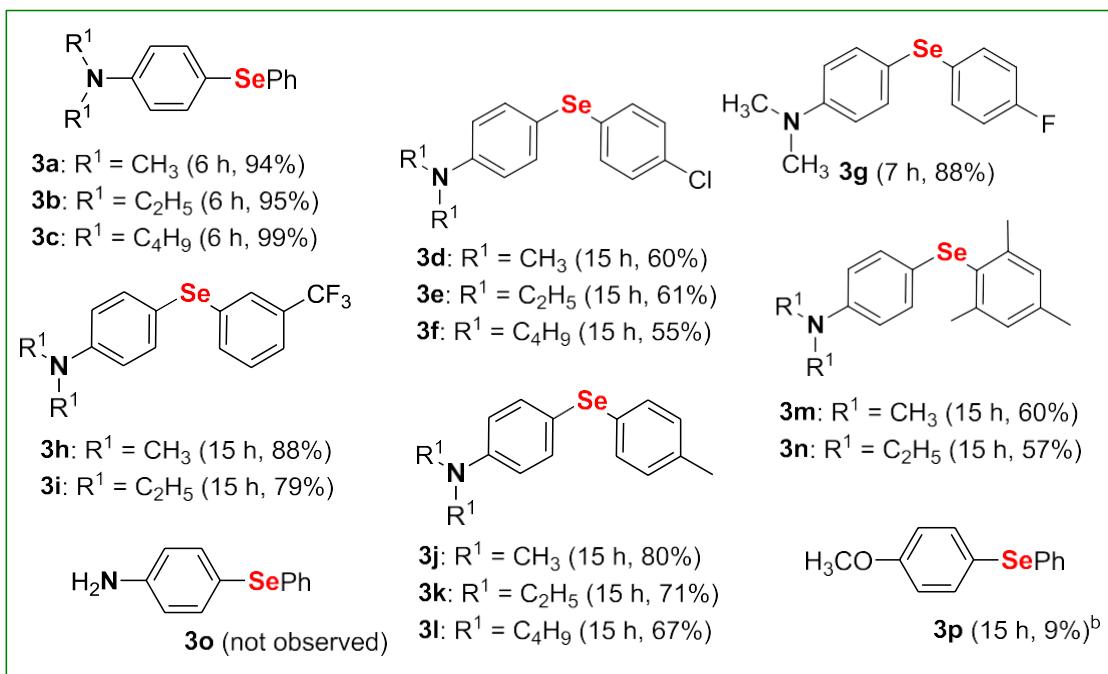


Entrada	<b>1a</b> (mmol)	<b>2a</b> (mmol)	Solvente	Temp (°C)	Tempo (h)	rendimento (%) <sup>a</sup>
1	0.25	0.25	DMF	25	24	NR
2	0.25	0.3	DMF	25	24	NR
3	0.25	0.25	DMF	70	24	42
4	0.25	0.3	DMF	70	24	91
5	0.25	0.3	DMF	100	24	80
6	0.3	0.25	DMF	70	24	91
7	0.3	0.25	EtOH	70	24	52
8	0.3	0.25	Glicerol	70	24	37
9	0.3	0.25	PEG-400	70	24	42
10	0.3	0.25	DMSO	70	24	41
11	0.3	0.25	DMF	70	12	95
<b>12</b>	<b>0.3</b>	<b>0.25</b>	<b>DMF</b>	<b>70</b>	<b>6</b>	<b>94</b>

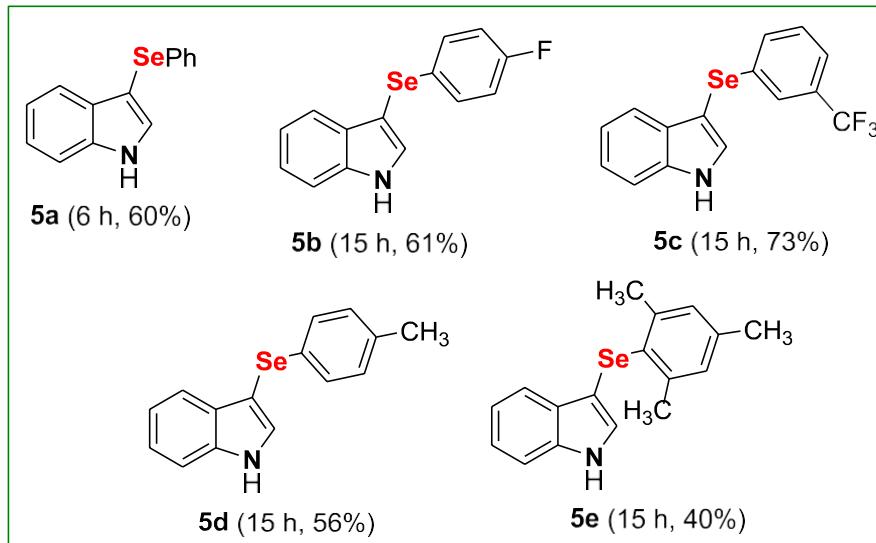
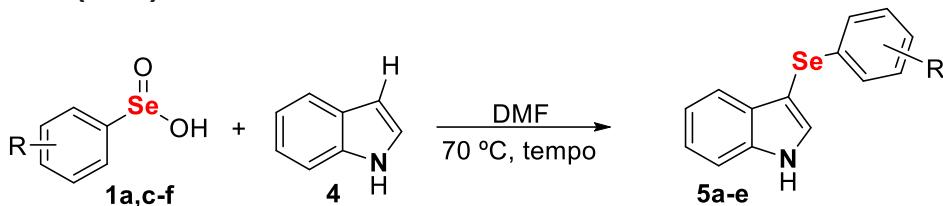
<sup>a</sup> O rendimento isolado foi obtido através de purificação por placa preparativa

Após variar diversos parâmetros como quantidade estequiométrica, solvente, temperatura e tempo reacional a melhor condição reacional é observada na entrada 12, onde é utilizado 0.3 mmol do composto **1a**, 0.25 mmol do composto **2a**, DMF como solvente, a 70 °C por 6 horas onde foi possível obter 94% de rendimento do produto **3a**.

Com a melhor condição estabelecida (entrada 12), uma ampla variedade de 4-selanylanilinas foram sintetizadas utilizando diferentes anilinas *N,N*-dissubstituídas e ácidos benzenoselenínicos contendo grupamentos doadores e retiradores de elétrons no anel.



Tendo em vista os excelentes resultados na selenilação das anilinas, foi empregado as condições ideais na reação utilizando diversos ácidos benzeselenenicos (**1a-f**), com 1H-indole **4**, com o objetivo de preparar um 3-selanilindóis (**5a-e**)



## 4. CONCLUSÕES

Neste trabalho foi discutido o uso de diferentes ácidos benzenoseleninicos como fonte de selênio eletrofílico na substituição aromática utilizando anilinas N,N-dissubstituídas e 1H-índol como espécies nucleofílicas. Os ácidos benzenoseleninicos demonstraram ser uma fonte de selênio estavel e de facil manuseio, sem o uso de aditivos ou auxiliares. Além disso, o único desperdício da reação é a água, e este é um aspecto verde do protocolo para este tipo de reação. Os compostos **3b**, **3e**, **3i**, **3k** e **3m** foram enviados para serem testados como agentes antiparasitários.

O trabalho envolvendo a síntese de 4-selanilanilinas e 3-selanilindóis, através do uso de ácidos arilseleninicos como fonte de selênio eletrofílico foi publicado no primeiro semestre deste ano na *Organic & Biomolecular Chemistry*, podendo ser acessado através do endereço eletrônico: (<https://doi.org/10.1039/D0OB01073A>).

## 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRAGA, L. A.; LUDTKE, D. S.; SEHNEM, J. A.; ALBERTO, E. E. Modular chiral selenium-containing oxazolines: synthesis and application in the palladium-catalyzed asymmetric allylic alkylation. **Tetrahedron**, v.61, p.11664, 2005.

NOGUEIRA, C. W.; ZENI, G.; ROCHA, J. B. T. Organoselenium and organotellurium compounds: toxicology and pharmacology. **Chemical Review**, v.104, n.12, p.6255-6285, 2004.

KAUSHIK, N.K.; KAUSHIK, N.; ATTRI, P.; KUMAR, N.; KIM, C.H.; VERMA, A.K.; CHOI, E.H. Biomedical Importance of Indoles. **Molecules**, v18, p. 6620-6662, 2013.

KIL, J.; PIERCE, C.; TRAN, H.; GU, R.; LYNCH, E. D. Ebselen treatment reduces noise induced hearing loss via the mimicry and induction of glutathione peroxidase". **Hearing Research**. v.226 p.44–51, 2007.

SABA, J.; BRAGA, A. L.; DMSO/iodine-catalyzed oxidative C–Se/C–S bond formation: a regioselective synthesis of unsymmetrical chalcogenides with nitrogen- or oxygen-containing arenes **Catalysis Science and Technologies**, v.9, p. 3087–3098, 2015.

SYPER, L.; MLOCHOWSKI, J. **Synthesis**, n.9, p.747, 1984.

Z. JIN; .Structure of M(pro) from SARS-CoV-2 and discovery of its inhibitors **Nature**, v.582, p. 289-293, 2020