

SÍNTESE DE SAIS DE SELENÔNIO COMO ANÁLOGOS DO COFATOR S-ADENOSIL-L-METIONINA E SUA APLICAÇÃO EM REAÇÕES DE SUBSTITUIÇÃO NUCLEOFÍLICA EM ÁGUA

JOÃO MARCOS ANGHINONI¹; EDUARDO E. COELHO²; EDER JOÃO LENARDÃO³

¹Universidade Federal de Pelotas – joaomarcos9641@gmail.com

²Universidade Federal de Minas Gerais – albertoeef.ufmg@gmail.com

³Universidade Federal de Pelotas – elenardao@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

A metilação de compostos orgânicos é uma biotransformação amplamente difundida com profundo impacto na atividade biológica de moléculas naturais e sintéticas.¹ A natureza emprega enzimas chamadas metiltransferases (*MTases*) para promover a alquilação de um grande número de substratos nucleofílicos. O agente de metilação em tais processos é a S-adenosil-L-metionina (SAM), que é convertida em S-adenosil-L-homocisteína (SAH).^{2,3} Nos últimos anos, o uso da SAM vem crescendo cada vez mais devido à sua aplicabilidade e à criação de análogos. Alguns dos avanços mais expressivos no campo sintético incluem a preparação de derivados da SAM capazes de transferir grupamentos funcionais, como, alquil, alquenil, alquinil, carboxil.^{4,5} Outra abordagem envolve a concepção, síntese e utilização de análogos como a Se-adenosil-L-metionina (SeAM) como transportador de grupo eletrofílico. É importante destacar que a substituição do átomo de enxofre pelo átomo de selênio para a produção dos análogos, aumenta a estabilidade desses compostos em solução aquosa, bem como aumenta sua efetividade como agente alquilante.⁶ Embora os derivados de SAM e SeAM possam ser eficientemente empregados para realizar a funcionalização de vários substratos, algumas limitações, como o custo elevado e a dificuldade na purificação, têm impedido seu uso em transformações sintéticas.

Dessa forma, diversos grupos de pesquisa têm demonstrado interesse em explorar a preparação e a utilização de sais de calcogênio para futuras transformações químicas. Apesar do impressionante progresso observado neste campo, um grande obstáculo persiste: a utilização de SAM ou reagentes semelhantes a SAM serem utilizados em quantidades estequiométricas, o que acaba gerando uma grande quantidade de subproduto (calcogeneto) e trazendo problemas em termos de sustentabilidade.^{7,8,9}

Dessa forma, o presente trabalho tem como objetivo sintetizar e utilizar sais de selenônio como compostos capazes de mimetizar o cofator S-adenosil-L-metionina e testá-los como agentes metilantes, bem como gerar *in situ* o sal de selenônio através de calcogenetos, afim de auxiliar a transferência do grupamento de interesse em reações de substituição nucleofílica em água.

2. METODOLOGIA

Para a preparação dos sais de selenônio, em um balão foram adicionados os seguintes reagentes: seleneto de diorganoila (1 equiv.), diclorometano, MeI (2,5 equiv.) e AgBF₄ (1 equiv.). Após, o solvente da reação foi evaporado utilizando rotaevaporador e bomba de vácuo. Foi realizada a reação em um tubo de ensaio

utilizando quantidades estequiométricas da piridina **3** (0,6 mmol), sal de selenônio **2a-b** (0,6 mmol) ou MeI (0,6 mmol), juntamente com 1 mL de AcOEt sob agitação por 3-15 horas a uma temperatura de 25-70 °C (**Tabela 1**). Para a geração do sal de selenônio *in situ* no sistema reacional foi utilizado brometo de benzila (0,4 mmol), catalisador **1a-g**, NaCN e dodecano (padrão interno, 0,2 mmol) em água (1,0 mL)- por 6 horas de reação a 25° C (banho de água) sob agitação constante. A confirmação da formação do produto foi feita através de CG-EM (**Tabela 2**).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Tabela 1. Otimização para o uso de sais de selenônio como agentes metilantes.

Entrada	Agente metilante	tempo (h)	T (°C)	4 (%)	4' (%)
1	2a	15	70	76	13
2	2b	6	70	93	0
3	2b	4	25	79	0
4	MeI	3	25	80	0

Com o intuito de investigar os sais de selenônio como agentes metilantes, como primeiros testes foram selecionados os sais de selenônio **2a-b**, que foram preparados com excelentes rendimentos a partir de selenetos **1a-b**, conforme descrito na Tabela 1. Posteriormente, foi avaliada a potencial capacidade dos sais em promover a metilação da espécie nucleofílica, utilizando a piridina **3** como substrato (Tabela 1). Quando uma quantidade estequiométrica do sal de selenônio **2a** reagiu com a piridina **3** utilizando AcOEt como solvente, após 15 horas de reação a 70 °C, foi observado a formação dos sais de piridínio **3a** e **3b** com 89% de rendimento total (Entrada 1). Devido a estrutura do sal de selenônio empregado, foi possível observar que ambos os grupos alquílicos foram transferidos ao nucleófilo. Um melhor resultado foi obtido utilizando o sal de selenônio **2b**, onde foi obtido 93% de rendimento do produto **4** após 6 horas de reação a 70 °C (Entrada 2). A formação do produto pode ser realizada em um tempo reacional menor e a temperatura ambiente. Além disso, o sal de selenônio **2b** provou ser um agente metilante eficiente quando comparado ao iodeto de metila (MeI) (Entradas 3 e 4). Em todos os testes realizados com a aplicação de sais de selenônio **2a** ou **2b** como agentes metilantes, houve a formação de seleneto de diorganoila como subproduto, que pode ser facilmente recuperado após a reação. Foi realizado este primeiro teste para verificar a viabilidade da transferência do grupo de interesse, e diante dos resultados promissores apresentados, decidiu-se avaliar a possibilidade de gerar o sal de selenônio *in situ* a partir de quantidade catalítica de seleneto em um protocolo mais eficiente em termos de economia de átomos e também possibilitando a utilização de um solvente atóxico.

Tabela 2. Otimização reacional

NaCN / água
catalisador 1a-g

1a

1b

1c

1d

1e: R = Et
1f: R = H

1g

Entrada	NaCN (equiv.)	Catalisador	Rendimento (%)
1	4.0	-	22±1
2	4.0	1a (20 mol%)	12±3
3	4.0	1b (20 mol%)	13±3
4	4.0	1c (20 mol%)	75±3
5	4.0	1d (20 mol%)	17±1
6	4.0	1e (20 mol%)	14±0
7	4.0	1f (20 mol%)	76±0
8	4.0	1g (20 mol%)	96±1
9	2.0	1g (20 mol%)	91±1
10	1.2	1g (20 mol%)	76±2
11	2.0	1g (10 mol%)	83±0
12	2.0	1g (10 mol%)	12±0
13	2.0	1g (10 mol%)	21±0

Com base nisso, foi escolhido para a otimização reacional brometo de benzila, NaCN como fonte nucleofílica e água como solvente, avaliando no primeiro momento as quantidades de catalisador necessárias (**Tabela 2**). Sem a adição de catalisador, apenas uma pequena quantidade de cianeto de benzila pode ser observada após 6 horas de reação a temperatura ambiente utilizando brometo de benzila e 4,0 equivalentes de NaCN em água (Entrada 1). A adição de 20 mol% de seleneto **1a** ou **1b** não teve nenhum impacto positivo na cinética da reação (entradas 2 e 3). Quando utilizado o seleneto **1c** foi observado a formação de cianeto de benzila em 75% de rendimento (Entrada 4). Por outro lado, o resultado obtido com o seleneto **1d** revelou que o impedimento estérico desempenha um papel importante na eficiência catalítica dos selenetos para a cianação (Entrada 5). Os catalisadores **1e-g** demonstraram uma característica interessante: apenas selenetos com grupamento hidrofílico como **1f** e **1g** realmente exibiram atividade catalítica (Entradas 6-8). Entre eles, o seleneto **1g** destacou-se como o melhor catalisador ~~testado~~, fornecendo o cianeto de benzila em 96% de rendimento (entrada 8).

Após a escolha do catalisador, a otimização das condições de reação foi explorada. Em um primeiro momento, a redução da quantidade de NaCN foi testada empregando seleneto **1g** como catalisador. Foi possível observar que um bom resultado pôde ser obtido utilizando apenas 2,0 equivalentes de NaCN (Entrada 9). No entanto, a redução para 1,2 equivalentes de NaCN resultou na formação de álcool benzílico como um produto secundário da reação (Entrada 10). Por outro lado, a redução da quantidade do catalisador **1g** para 10 mol% (em relação ao brometo de benzila) provou ser viável, formando o produto desejado. Finalmente, foi conduzida a reação com cloreto de benzila e iodeto de benzila, porém em ambos os casos, o resultado da reação foi insatisfatório em comparação com a condição otimizada (entradas 12 e 13).

Com o intuito de explorar o escopo reacional, diversos substratos foram testados, utilizando 2,0 equivalentes de NaCN em água e 10 mol% de seleneto **1g** como catalisador durante 24 horas a temperatura ambiente. O brometo de benzila foi convertido em 2-fenilacetonitrila **6a** com rendimento isolado de 69%. Foi possível aumentar a escala da reação utilizando 6,0 mmol de brometo de benzila, fornecendo o produto com o mesmo rendimento. Foi observado que os derivados de brometo de benzila contendo grupamentos retiradores de elétrons, formaram os cianetos **6b-d** correspondentes em melhores rendimentos em comparação com aqueles funcionalizados com grupos doadores de elétrons **6e-f**. A reação pode ser aplicada a derivados α -carbonílicos, substrato alílico e um derivado alquílico (2-bromoetil-benzeno), e os produtos **6g-h**, **6i** e **6j** foram isolados com rendimentos satisfatórios. No entanto, um brometo de benzila impedido, como 1-bromoetil-benzeno, não pôde ser convertido no cianeto **6k** desejado.

4. CONCLUSÕES

Foi possível sintetizar os sais de selenônio bem como utilizá-los a fim de mimetizar o cofator S-adenosil-L-metionina e testá-los como agentes metilantes. Ainda, um ponto que merece destaque nesse estudo, foi a possível geração do sal de selenônio *in situ* através de calcogenetos em quantidades catalíticas, afim de auxiliar a transferência dos grupamentos de interesse em reações de substituição nucleofílica em água. Por fim, 11 cianocompostos puderam ser sintetizados em rendimentos de 53-81%. Como perspectiva, outros substratos estão sendo investigados a fim de expandir ainda mais o método desenvolvido.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ¹ Eliezer J. Barreiro, Arthur E. Kümmerle and Carlos A. M. Fraga; *Chem. Rev.* **2011**, 111, 5215–5246. (b) Heike Schçnherr and Tim Cernak; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 12256–12267
- ² Jochem Deen, Charlotte Vranken, Volker Leen, Robert K. Neely, Kris P. F. Janssen and Johan Hofkens; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 5182–5200
- ³ (a) G. L. Cantoni; *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 2942–2943. (b) Marc Fontecave, Mohamed Atta and Etienne Mulliez; *Trends in Biochemical Sciences* **2004**, 29, 243–249
- ⁴ Liujuan Zheng, Yiling Yang, Haowen Wang, Aili Fan, Liping Zhang and Shu-Ming Li; *Org. Lett.* **2020**, 22, 7837–7841
- ⁵ (a) Abigail J. Herbert, Sarah A. Shepherd, Victoria A. Cronin, Matthew R. Bennett, Rehana Sung, and Jason Micklefield; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 14950–14956. (b) Qingyun Tang, Christoph W. Grathwol, Askin S. Aslan-Uzel, Shuke Wu, Andreas Link, Ioannis V. Pavlidis, Christoffel P. S. Badenhurst, and Uwe T. Bornscheuer; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, 60, 1524–1527
- ⁶ (a) Katja Hartstock, Benedikt S. Nilges, Anna Ovcharenko, Nicolas V. Cornelissen, Nikolai Pllen, Ann-Marie Lawrence-Dorner, Sebastian A. Leidel and Andrea Rentmeister; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 6342–6346. (b) Nicolas V. Cornelissen, Freideriki Michailidou, Fabian Muttach, Kristina Rau and Andrea Rentmeister; *Chem. Commun.* **2020**, 56, 2115–2118
- ⁷ (a) Sophie Willnow, Michael Martin, Bernhard Lscher and Elmar Weinhold; *ChemBioChem* **2012**, 13, 1167–1173. (b) Ian R. Bothwell and Minkui Luo; *Org. Lett.* **2014**, 16, 3056–3059
- ⁸ Florian Berger, Eva Maria Alvarez, Nils Frank, Kostiantyn Bohdan, Mykhailo Kondratiuk, Luca Torkowski, Pascal S. Engl, Joana Barletta and Tobias Ritter; *Org. Lett.* **2020**, 22, 5671–5674.
- ⁹ S. Maryamdokht Taimoory, Vincenzo Alessandro Cataldo, Andreas Schfer, John F. Trant and Ryan Guterman; *Chem. Eur. J.* **2021**, 27, 3440–3448.