

SÍNTESE DE PRECURSORES CONTENDO CALCOGÊNIO PARA A OBTENÇÃO DE ANÁLOGOS DA TACRINA

ARIANA SILVEIRA LIMA¹; MANOELA DO SACRAMENTO²; DIEGO ALVES³

¹Universidade Federal de Pelotas – arianallima@hotmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – manodelasacramento@hotmail.com

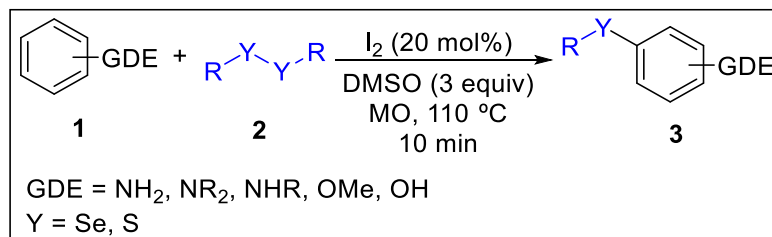
³Universidade Federal de Pelotas – dsalves@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

Os compostos heterocíclicos são uma importante classe de moléculas orgânicas, constituídos por átomos de carbono ligados em uma cadeia fechada, em forma de um ou mais ciclos, na qual também está presente um heteroátomo (átomo diferente de carbono, geralmente nitrogênio, oxigênio ou enxofre). Compostos dessa natureza são bastante explorados na literatura científica e, além disso, são amplamente encontrados em estruturas de fármacos devido à capacidade de apresentarem diversas atividades biológicas.¹⁻³

Um exemplo de fármaco da classe dos heterociclos é a tacrina, comercializado pelo nome de Cognex®. Esse fármaco é um derivado quinolínico utilizado no tratamento da doença de Alzheimer e foi o primeiro fármaco inibidor da enzima acetilcolinesterase utilizado.⁴ A doença de Alzheimer é a causa mais comum de demência em seres humanos nos países ocidentais, caracterizada por um progressivo declínio cognitivo que resulta na perda progressiva e irreversível de funções cerebrais.⁵ Esses sintomas podem ser reduzidos quando se inibe a acetilcolinesterase; entretanto, apesar de inibir a enzima, esse fármaco tem como limitações os efeitos colaterais causados pelo uso contínuo, tais como distúrbios gastrointestinais e hepatotoxicidade.⁴ Sendo assim, é de interesse a síntese e o estudo de análogos da tacrina com o objetivo de minimizar os efeitos colaterais, bem como aumentar sua eficácia.

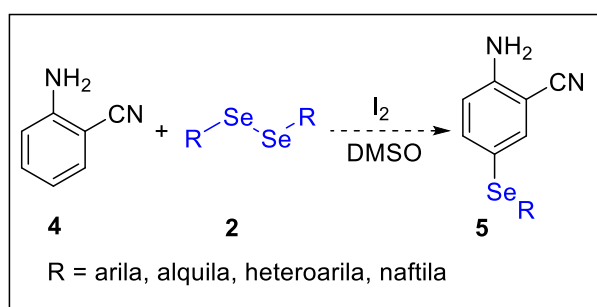
Sendo assim, para o início dos estudos de síntese, foi tomado como base o trabalho desenvolvido por Braga e colaboradores em 2016.⁶ Neste estudo, os autores descrevem a reação entre arenos contendo nitrogênio ou oxigênio **1** e disselenetos de diorganoíla **2** para a obtenção de calcogenetos de diorganoíla não simétricos **3**, em rendimentos que variaram de bons a excelentes (72 a 95%). O procedimento reacional envolve o uso de irradiação de micro-ondas (MO) a 110 °C por 10 min e o uso do sistema I₂/DMSO (dimetilsulfóxido) como catalisador, sem a necessidade de utilizar metal de transição ou solvente (Esquema 1).



Esquema 1

Sendo assim, pensando na obtenção de análogos da tacrina com um melhor desempenho, o objetivo principal desse trabalho é a síntese de anilinas contendo calcogênio, que possam servir posteriormente como precursores na obtenção de novos compostos de interesse farmacológico. O interesse nesses compostos, com ênfase naqueles que contêm selênio, ocorre não somente pela sua versatilidade, atuando como reagentes e intermediários em síntese orgânica, mas também, conferindo algumas propriedades farmacológicas aos compostos, como atividades antivirais, anti-inflamatórias, antioxidantes, entre outras.^{7,8}

Tendo em vista o que foi exposto, para esta síntese, optou-se por reagir a 2-aminobenzonitrila com diferentes disselenetos de diorganoíla **2**, utilizando o sistema I₂/DMSO proposto por Braga e colaboradores, para se obter uma série de anilinas selenadas **5** (Esquema 2).



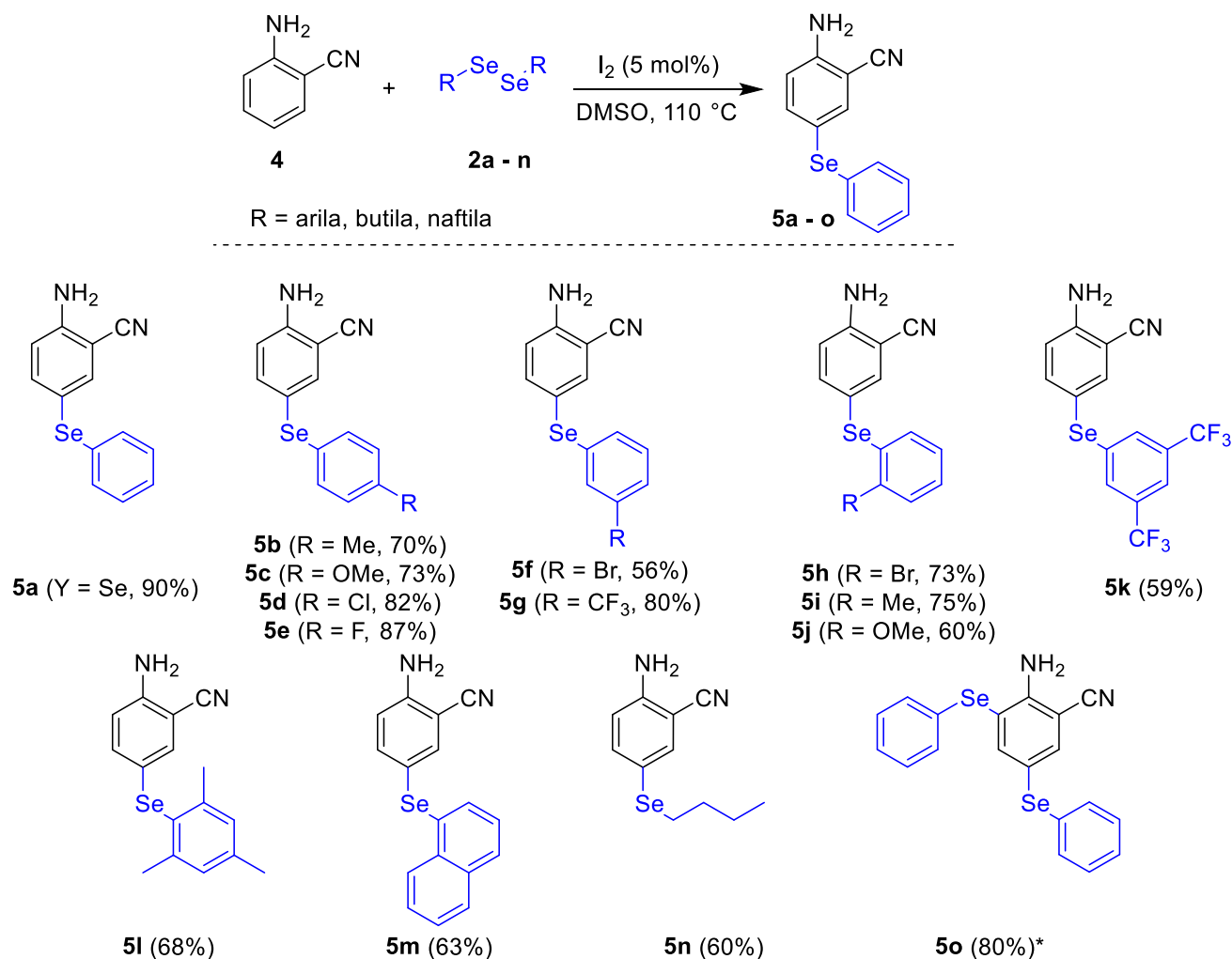
Esquema 2

2. METODOLOGIA

Para a síntese das anilinas selenadas **5**, reagiu-se em um tubo de ensaio 1 mmol da 2-aminobenzonitrila **4** e 0,5 mmol do disseleneto de diorganoíla **2**, juntamente com o iodo molecular (5 mol%) e o DMSO (3 equivalentes), respectivamente. O sistema permaneceu sob agitação e aquecimento a 110°C com banho de óleo por um período de 5 horas. As reações foram acompanhadas por cromatografia de camada delgada e, após ser observado o consumo dos materiais de partida, realizou-se uma extração do tipo líquido-líquido utilizando acetato de etila (C₄H₈O₂), sendo a fase orgânica lavada com uma solução saturada de tiosulfato de sódio (Na₂S₂O₃) e fazendo a lavagem em triplicata das fases orgânica e aquosa. Posteriormente, foi realizada uma purificação por cromatografia em coluna, utilizando sílica gel como fase estacionária e uma mistura de 10% de acetato de etila em hexano, como fase móvel. A identificação dos produtos isolados foi feita através das técnicas de Espectrometria de Massas e Ressonância Magnética Nuclear de ¹H, ¹³C e ⁷⁷Se.

3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Considerando o resultado obtido satisfatório para a anilina selenada **5a**, partiu-se para a variação do escopo reacional a fim de verificar a versatilidade e limitações do método frente a diferentes substratos (Figura 1).



Reação realizada utilizando 2-aminobenzonitrila **4** (1 mmol) e disselenetos de diorganoíla **2a-n** (0,5 mmol), I_2 (5 mol%) e DMSO (3 equiv.) à $110^\circ C$ por 5h. * Reação utilizando quantidades equivalentes do **2a**, por 24 h.

Figura 1. Síntese das anilinas selenadas **5**.

Sendo assim, inicialmente testou-se grupos doadores de elétrons ligados na posição *para* do anel aromático (**5b-c**), não havendo diferença significativa nos rendimentos entre os grupos testados. Já com grupos retiradores de elétrons na mesma posição do anel aromático (**5d-e**), foram obtidos rendimentos de 82% para o *p*-Cl e 87% para o *p*-F, observando-se um aumento no rendimento dos produtos contendo substituintes retiradores de elétrons. Isso pode ser explicado pelo fato de que esses substituintes deixam o átomo de Se mais eletrofílico, favorecendo a cinética da reação. A seguir, foi estudado o comportamento dos substituintes na posição *meta* do anel aromático (**5f-g**), utilizando os disselenetos com substituintes *m*-Br e *m*- CF_3 , respectivamente na presença do átomo de bromo na posição *meta*, o produto **5f** foi obtido com 56% de rendimento; já quando o grupo trifluormetila foi testado, o produto **5g** desejado foi obtido em 80% de rendimento.

Foi estudado também, o efeito dos substituintes na posição *orto* do anel aromático (**5h-j**), utilizando disselenetos com substituintes retiradores e doadores de elétrons. A presença do substituinte retirador de elétrons *o*-Br, forneceu o produto **5h** em um rendimento de 73%. Os substituintes doadores de elétrons avaliados foram o *o*-Me e *o*-OMe, que forneceram os produtos **5i** e **5j** com rendimentos de 75% e 60%, respectivamente.

Os disselenetos contendo grupos impedidos estericamente também foram explorados, gerando os produtos **5k** e **5l** em bons rendimentos. O produto **5m** contendo o grupamento 1-naftila pode ser obtido em 63% de rendimento. O método desenvolvido também se mostrou tolerante frente a disselenetos de dialquila, obtendo-se o produto desejado **3n** com 60% de rendimento quando o disseleneto de dibutila foi reagido. Para obter o produto contendo duas porções de arilselênio, foi utilizado quantidades equivalentes de disseleneto de difenila, obtendo o composto **5o** com 80% de rendimento.

4. CONCLUSÃO

Desta forma, nesse trabalho 15 compostos inéditos foram obtidos com rendimentos variando de 56 a 90%. As diferentes anilinas selenadas preparadas apresentam tanto grupos aromáticos e alifáticos quanto substituintes impedidos estericamente, o que será importante para as aplicações sintéticas desses compostos como precursores na síntese de análogos da tacrina contendo calcogênio.

5. REFERÊNCIAS

- 1: (a) Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. F. **Química Medicinal: As Bases Moleculares de ação de Fármacos**; Artmed: Porto Alegre, 2001, p. 53. (b) Gong, Y.; Lee, T. *Solid-Phase Org. Synth.*, 2012, 319. (c) Gilman, A. G.; Rall, T. W.; Nies, A. S.; Taylor, P. *Goodman & Gilman – As Bases Farmacológicas da Terapêutica*, 8ª ed., Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 1991.
- 2: Melo, J. O. F.; Donnici, C. L.; Augusti, R.; Ferreira, V. F.; Souza, M. C. B. V.; Ferreira, M. L. G.; Cunha, A. C. **Quím. Nova** 2006, 29, 3.
- 3: (a) Katritzky, A. R.; Pozharskii, A. F. Em; **Handbook of Heterocyclic Chemistry**, Second Edition; Pergamon: Oxford, 2000. (b) Eicher, T.; Hauptmann, S. Em; **The Chemistry of Heterocycles**, Second Edition; Wiley-VCH, 2003.
- 4: L. K. Davis; P. Powchik. Tacrine. **Lancet**, 1995, 345, 625.
- 5: (a) Proctor, G. R.; Harvey, A. L. *Curr. Med. Chem.*, 2000, 7, 295. (b) Minarini, A.; Milelli, A.; Simoni, E.; Rosini, M.; Bolognesi, M. L.; Marchetti, C.; Tumiatti, V. *Curr. Top. Med. Chem.*, 2013, 13, 1771. (c) Przybyłowska, M.; Kowalski, S.; Dzierzbicka, K.; Inkielewicz-Stepniak, I. *Curr. Neuropharmacol.*, 2019, 17, 472. (d) Girek, M.; Szymanski, P. **Chem. Pap.**, 2019, 73, 269. (e) da Costa, J. S.; Pisoni, D. S.; da Silva, C. B.; Petzhold, C. L.; Russowsky, D.; Ceschi, M. A. J. *Braz. Chem. Soc.*, 2009, 20, 1448.
- 6: Saba, S.; Rafique, J.; Braga, A. L. **Catal. Sci. Technol.** 2016, 6, 3087.
- 7: (a) Klayman, D.L.; Günther, W. H. **“Organic Selenium compounds: Their chemistry and biology”** Ed. Wiley-Interscience, New York, 1973. (b) Santi, C.; **Organoselenium Chemistry between Synthesis and Biochemistry**, Bentham Books, 2014. (c) Barcellos, A. M.; Sacramento, M.; da Costa, G. P.; Perin, G.; Lenardão, E. J.; Alves, D. *Coord. Chem. Rev.*, 2021, 442, 214012.
- 8: (a) Back, T. G.; **“Organoselenium Chemistry – A practical approach”** Ed. Oxford University Press, New York, 1999. (b) Silveira, C. C.; Larghi, E. L. *J. Braz. Chem. Soc.*, 1998, 9, 327.