

ESTUDOS INICIAIS PARA A SÍNTESE DE ESPIROCICLOPENTA[b]PIRIDINAS-2,5-DIEN-4-ONAS 5-SELENO-SUBSTITUÍDAS UTILIZANDO OXONE®

RAFAELA RÚBIA SANT'ANA DOS SANTOS¹; RICARDO HELLWIG BARTZ²;
PAOLA DOS SANTOS HELLWIG³; GELSON PERIN⁴

¹Universidade Federal de Pelotas – rafaelasantana.rubia@gmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – quimricardo20@gmail.com

³Universidade Federal de Pelotas – paolahellwig@gmail.com

⁴Universidade Federal de Pelotas – gelson_perin@ufpel.edu.br

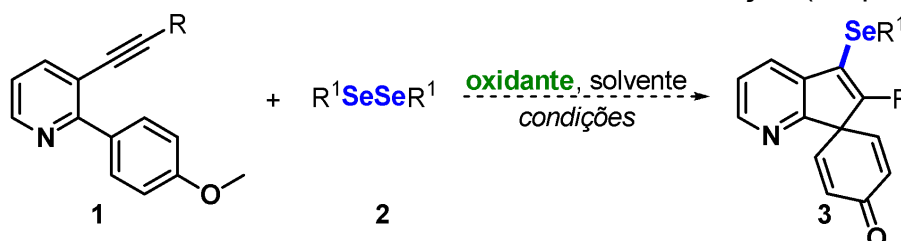
1. INTRODUÇÃO

Compostos heterocíclicos, são estruturas de carbono que possuem em seu ciclo ao menos um átomo diferente de carbono. Esta classe de substâncias apresenta diversas atividades biológicas e constituem mais da metade dos fármacos comercializados atualmente (KABIR, 2022). Dentre as diversas estruturas heterocíclicas existentes, destacam-se os derivados da piridina, pois além de fazerem parte da estrutura de vários produtos naturais (vitaminas B3 e B6), também são encontrados em muitos medicamentos disponíveis comercialmente (DE, 2022).

Por outro lado, moléculas contendo espirociclos em sua composição também chamam a atenção dos químicos orgânicos sintéticos. Tal fato está relacionado com as amplas aplicações que estes compostos possuem na química medicinal, apresentando propriedades antibacterianas, antiprotozoárias, anticancerígenas, analgésicas, anti-alzheimer e anticonvulsivantes (BABAR, 2021). Além disso, ainda apresentam atividades herbicidas e fungicidas, tornando esta classe de compostos muito importante no âmbito industrial e agrícola (YU, 2022).

Similarmente, compostos organosselênio possuem diversificadas propriedades farmacológicas (DEBNATH, 2022). Além de algumas aplicações promissoras na ciência de materiais (QI, 2022), estudos vem mostrando que a incorporação de uma fração organosselênio em núcleos heterocíclicos ou produtos naturais pode gerar novos derivativos que possuem atividades farmacológicas aumentadas (HOU, 2022). Além disso, compostos contendo selênio são amplamente utilizados como blocos de construção essenciais na síntese orgânica moderna e como catalisadores (RATHORE, 2019; SANTOSH, 2022), o que justifica a crescente quantidade de estudos que vêm sendo realizados a fim de obter novos compostos organosselênio.

Portanto, considerando a importância biológica supracitada dos compostos piridínicos e organosselênio, atrelado a importância da presença de uma fração espirocíclica na molécula, descrevemos aqui a síntese de espirociclopenta[b]piridinas-2,5-dien-4-onas 5-selênio-substituídas **3**, a partir da reação de ciclização de 2-(4-metoxifenil)-3-(feniletinil)piridina **1** com disselenetos de diorganofila **2**, utilizando Oxone® como oxidante verde da reação (Esquema 1).



Esquema 1

2. METODOLOGIA

Em um tubo de ensaio, foi adicionado 0,150 mmol da 2-(4-metoxifenil)-3-(feniletinil)piridina **1a**, 0,110 mmol de disseleneto de difenila **2a**, 0,15 mmol de Oxone® e 2 mL de acetonitrila. A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética sob aquecimento de 82 °C (banho de óleo) durante o tempo necessário para o consumo dos reagentes e formação do produto **3** (Tabela 1). O progresso da reação foi monitorado por cromatografia em camada delgada (CCD). Ao final, a reação foi resfriada até a temperatura ambiente e foi adicionado água destilada (20,0 mL) e o produto foi extraído com acetato de etila (3x 10 mL). A fase orgânica foi separada e seca com sulfato de magnésio anidro e após foi filtrada para um balão, que foi levado para um rotaevaporador, onde o solvente foi removido sob pressão reduzida. Em seguida o produto foi purificado por coluna cromatográfica, utilizando sílica gel como fase estacionária e uma mistura de hexano/acetato de etila (50/50) como eluente. Por fim o composto **3a** obtido foi caracterizado por cromatografia gasosa acoplada a espectrômetro de massas (CG-EM), ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ¹H), de carbono (RMN de ¹³C) e de selênio (RMN de ⁷⁷Se).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Inicialmente foi sintetizado o material de partida **1a** de acordo com métodos descritos na literatura (PEGLOW; 2022). Após isso, foi realizado um estudo de otimização a fim de que se estabelecessem as melhores condições reacionais para a obtenção do produto **3a** (Tabela 1). No estudo de otimização, foram avaliadas as quantidades de disseleneto de difenila e Oxone®, bem como o melhor oxidante, solvente e temperatura de reação. Cabe destacar, que todas as reações demonstradas a seguir foram monitoradas por cromatografia em camada delgada (CCD) e após a extração da fase orgânica, os produtos foram purificados por coluna cromatográfica.

Inicialmente foi realizado um teste utilizando 0,150 mmol do reagente **1a**, 0,075 mmol de disseleneto de difenila **2a** em acetonitrila (2 mL) como solvente da reação, à temperatura de 82 °C em atmosfera aberta. A reação foi acompanhada por CCD através do consumo do composto **1a**. Após 0,5 h a reação foi cessada e, após purificação por cromatografia em coluna o produto **3a** foi obtido em 86% de rendimento (Tabela 1, linha 1). Após isso, verificou-se a influência de diferentes solventes na reação. Assim, quando a reação foi realizada utilizando DMF, metanol, etanol e PEG-400 como solvente, o produto **3a** foi obtido em rendimentos inferiores quando comparado ao uso de acetonitrila (Tabela 1, linhas 2-5 *versus* linha 1). Diante disso, o uso de acetonitrila foi fixado como melhor solvente para esta reação.

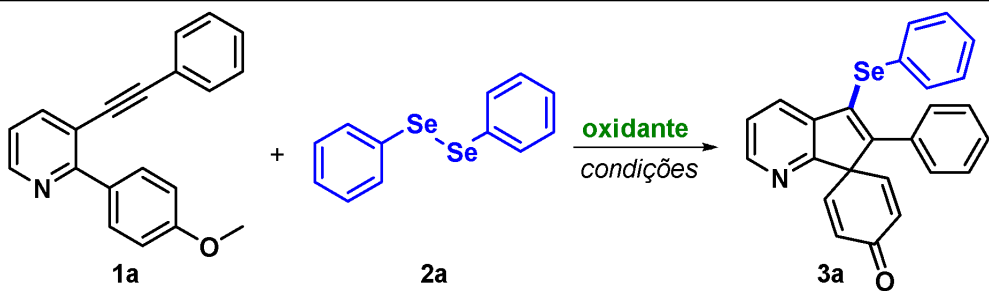
Em seguida, realizou-se dois testes empregando maiores quantidade de disseleneto de difenila **2a** (Tabela 1, linhas 6 e 7). Quando a quantidade de disseleneto de difenila **2a** foi acrescida para 0,09 mmol (1,2 equiv) e 0,110 mmol (1,5 equiv), o produto **3a** foi obtido com 89% e 98% de rendimento, respectivamente, após 0,5 h de reação. Diante desses resultados, 0,010 mmol foi escolhido como a quantidade ideal de **2a** (Tabela 1, linha 7). Ainda, foram realizadas duas reações avaliando a quantidade de Oxone®. Na primeira, a quantidade foi reduzida para 0,110 mmol, e na segunda foi utilizado um pequeno

excesso (0,225 mmol). No entanto, em ambos os casos, observou-se uma diminuição no rendimento (Tabela 1, linhas 8 e 9).

Continuando com os testes de otimização, foi avaliado o uso de diferentes oxidantes (Tabela 1, linhas 10 e 11). Quando a reação foi feita na presença de persulfato de amônio como oxidante, nenhum produto **3a** foi observado, mesmo após 24 h de reação (Tabela 1, linha 10). Por outro lado, ao utilizar persulfato de potássio, o produto **3a** pode ser obtido com 83% de rendimento após 4 h de reação (Tabela 1, linha 11). A partir destes resultados, definiu-se o Oxone® como melhor oxidante para esta reação.

Por fim foi realizado um teste diminuindo a temperatura da reação para 50 °C, a fim de observar se havia real influência deste parâmetro na reação. Assim, foi constatado que a reação ocorre de forma mais lenta (3 h), além de provocar um decréscimo do rendimento da reação (Tabela 1, linha 12). Assim, a partir dos resultados apresentados na Tabela 1, a melhor condição de reação para a síntese do composto **3a** envolve a agitação da mistura de 0,150 mmol de **1a**, 0,110 mmol de **2a**, acetonitrila como solvente (2,0 mL) à temperatura de 82 °C por 0,5 h sob atmosfera aberta, produzindo o produto **3a** em 98% de rendimento (Tabela 1, linha 7).

Tabela 1: Otimização das condições reacionais para a síntese do produto **3a**.^a



#	Oxidante (mmol)	2a (mmol)	Solvente	Temp. (°C)	Tempo (h)	Rend. 3a (%) ^b
1	0,150	0,075	CH ₃ CN	82	0,5	86
2	0,150	0,075	DMF	100	5	40
3	0,150	0,075	MeOH	64	4	50
4	0,150	0,075	EtOH	78	2	54
5	0,150	0,075	PEG-400	100	4	60
6	0,150	0,090	CH ₃ CN	82	0,5	89
7	0,150	0,110	CH₃CN	82	0,5	98
8	0,110	0,110	CH ₃ CN	82	1	65
9	0,225	0,110	CH ₃ CN	82	1	76
10 ^c	0,150	0,110	CH ₃ CN	82	24	NR
11 ^d	0,150	0,110	CH ₃ CN	82	4	83
12	0,150	0,110	CH ₃ CN	50	3	79

^a Condições de reação: Uma mistura de 2-(4-metoxifenil)-3-(feniletinil)piridina **1a** (0,150 mmol), Oxone® e disseleneto de difenila **2a** no solvente (2,0 mL) foi agitada na temperatura e no tempo indicado. ^b Rendimentos isolados. ^c Reação realizada com (NH₄)₂S₂O₈ como oxidante. ^d Reação realizada com K₂S₂O₈ como oxidante. NR = Não reagiu.

4. CONCLUSÕES

Com base nos resultados obtidos até então, é possível afirmar que através do estudo realizado pode se definir a melhor condição reacional para a síntese do

produto **3a**, sendo este obtido com um excelente rendimento em um curto período reacional. Nos próximos meses, pretende-se realizar a variação do escopo reacional, utilizando diferentes 2-(4-organil)-3-(organiletinil)piridinas e disselenetos de diorganoíla substituídos com grupos doadores e retiradores de elétrons, bem como grupamentos alquílicos e heteroaromáticos com o propósito de avaliar as vantagens e limitações deste método. Além disso, serão também realizados experimentos controle, com o intuito de coletar evidências sobre o possível mecanismo reacional para esta reação.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BABAR, K.; ZAHOOOR, A. F.; AHMAD, S.; AKHTAR, R. Recent Synthetic Strategies toward the synthesis of spirocyclic compounds comprising six-membered carbocyclic/heterocyclic ring systems. **Mol Divers**, Berlim (Alemanha), v.25, p.2487-2532, 2021.
- DE, S.; S K KUMAR, A.; SHAH, S. K.; KAZI, S.; SARKAR, N.; BANERJEE, S.; DEY, S. Pyridine: the scaffolds with significant clinical diversity. **RSC Advances**, Londres, (Reino Unido), v.12, p.15385-15406, 2022.
- DEBNATH, S.; AGARWAL, A.; KUMAR, N. R.; BEDI, A. Selenium-Based Drug Development for Antioxidant and Anticancer Activity. **Future Pharmacology**, Basileia (Suíça), v.2, p.595-607, 2022.
- SANTOSH, G.; SHETGAONKAR, S. E.; SINGH, F. V. Recent Advances in Organoselenium Catalysis. **Current Organic Synthesis**, Emirados Árabes Unidos, v.19, p.393-413, 2022.
- HOU, W.; XU, H. Incorporating Selenium into Heterocycles and Natural Products-From Chemical Properties to Pharmacological Activities. **Journal of Medicinal Chemistry**, Washington (Estados Unidos), v.65, p.4436-4456, 2022.
- KABIR, E.; UZZAMAN, M. A review on biological and medicinal impact of heterocyclic compounds. **Results in Chemistry**, Amsterdã (Países Baixos), v.4, n. 100606, 2022.
- PEGLOW, T. J.; MARTINS, C. C.; MOTTA, K.; LUCHESE, C.; WILHELM, E. A.; STIELER, R.; SCHNEIDER, P. H. Synthesis and biological evaluation of 5-chalcogenyl-benzo[h]quinolines via photocyclization of arylethynylpyridine derivatives. **New Journal of Chemistry**, Londres (Reino Unido), v.46, p.23030-23038, 2022.
- QI, F.; LIN, F. R.; JEN, A. K.-Y. Selenium: A Unique Member in the Chalcogen Family for Conjugated Materials Used in Perovskite and Organic Solar Cells. **RRL. Solar**, v.6, n.2200156, 2022.
- RATHORE, V.; JOSE, C.; KUMAR, S. Organoselenium small molecules as catalysts for the oxidative functionalization of organic molecules. **New Journal of Chemistry**, Londres (Reino Unido), v.43, p.8852-8864, 2019.
- YU, L.; DAI, A.; ZHANG, W.; LIAO, A.; GUO, S.; WU, J. Spiro Derivatives in the Discovery of New Pesticides: A Research Review. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, Washington (Estados Unidos), v.70, p.10693-10707, 2022.