

SÍNTESE DE ARILSELANIL BENZENOS FUNCIONALIZADOS COM N-HETEROCÍCLICOS

LUIZA HEPP DE AZEVEDO¹; TAIS BARCELOS GOULART²; DIEGO ALVES³

¹Universidade Federal de Pelotas– deazevedohepp@gmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – t.barcelosgoulart@yahoo.com.br

³Universidade Federal de Pelotas– diego.alves@ufpel.edu.br

1. INTRODUÇÃO

Na síntese orgânica, os átomos de enxofre (S), selênio (Se) e telúrio (Te) do grupo dos calcogênios são de particular interesse, pois possuem características que facilitam sua inserção ou remoção em moléculas orgânicas.¹ A classe dos heterociclos são de grande importância na química orgânica pois a maioria dos fármacos utilizados clinicamente possui em sua estrutura, pelo menos um núcleo heterocíclico. Também temos que destacar moléculas que possuem em sua estrutura átomos de nitrogênio, devido à ampla variedade de métodos de síntese disponíveis e às suas diversas aplicações farmacológicas.²

Tendo em vista os estudos de estruturas contendo N-heterociclos e a atividade de compostos contendo calcogênios, destacam-se os compostos com a fusão destes dois núcleos, pois moléculas que contem selênio, já demonstraram aplicações biológicas na literatura anteriormente. A molécula do disseleneto de difenila e o ebselen (Figura 1), destacam-se por possuir propriedades antioxidantes.³ Além disso, a presença de selênio em fármacos pode aumentar a atividade terapêutica, ao mesmo tempo que pode minimizar efeitos colaterais. A presença de selênio no anel N-heterocíclico frequentemente melhora a biodisponibilidade e a eficácia do composto.⁴

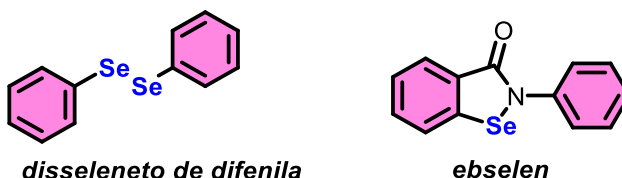


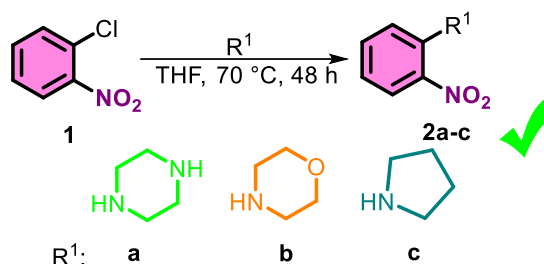
Figura 1. moléculas biologicamente ativas: **disseleneto de difenila** e **ebselen**.

Portanto, a procura por moléculas que integrem essas duas unidades estruturais tem sido uma área de exploração para nosso grupo de pesquisa nos últimos anos.⁵ Neste trabalho, o nosso objetivo é realizar a síntese de arilselanil benzenos funcionalizados com N-heterociclos e posteriormente avaliar as suas propriedades biológicas.

2. METODOLOGIA

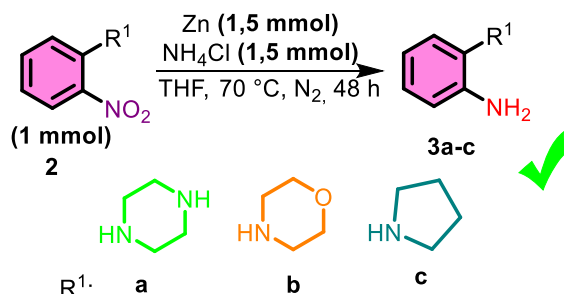
A primeira etapa de reação foi realizada a partir de um método adaptado da literatura.⁶ O trabalho consiste na substituição do haleto de arila **1** por três aminas diferentes, piperazina **a** morfolina **b** e a pirrolidina **c**. A reação é feita em um balão de duas bocas munido de um condensador de refluxo, adicionando-se 1 mmol de 1-cloro-2-nitrobenzeno **1**, 1,5 mmol da amina, tetrahydrofurano como solvente, à 70

°C por 48h sob agitação magnética. Após o tempo de reação, a mostra foi solubilizada em acetato de etila e lavada com água (3 vezes). Após separada a fase orgânica, a mesma foi seca com sulfato de magnésio, filtrada, e o solvente foi removido no evaporador rotativo. Posteriormente, é feita a purificação do produto por cromatografia em coluna, usando uma solução de hexano/acetato de etila (20%) como fase móvel e sílica em gel como fase estacionária. Após a purificação, os compostos tiveram sua estrutura elucidada por Cromatografia a Gás acoplada a Espectrometria de Massas (CG-EM) e de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ¹H e ¹³C (esquema 1).



Esquema 1. Síntese para obtenção das o-nitro aminas **2a-c**.

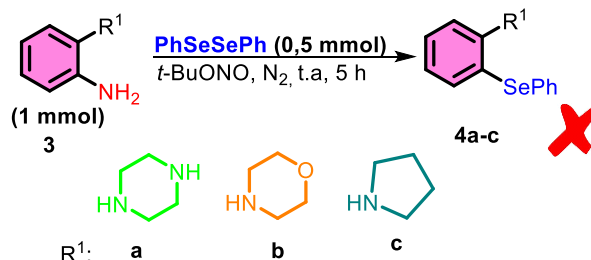
A segunda etapa sintética foi realizada com base na literatura.⁶ A reação de redução do grupo o-nitro nos compostos **2** que foram obtidos na etapa anterior, para a formação das anilinas **3**. Em um balão de duas bocas munido de um condensador de refluxo adicionou-se 1 mmol do nitro-composto **2**, 1,5 mmol de zinco, 1,5 mmol de cloreto de amônio e tetrahidrofurano, à 70 °C por 48 h sob agitação magnética. Após o tempo de reação, a mistura de reação é filtrada para remover o excesso de zinco, e o filtrado é lavado com água (3 vezes). Após a separação da fase orgânica, a mesma foi seca com sulfato de magnésio, filtrada, e o solvente foi removido no evaporador rotativo. Posteriormente é feita a purificação do produto por cromatografia em coluna, usando uma solução de hexano/acetato de etila (20%) como fase móvel e sílica em gel como fase estacionária. Os compostos foram comprovados por Cromatografia a Gás acoplada Espectrometria de Massas (CG EM) e análise de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ¹H e ¹³C (esquema 2).



Esquema 2. síntese para a obtenção das anilinas **3a-c**.

Por fim, a última etapa sintética foi adaptada da literatura.⁷ Consiste na inserção da porção selênio na molécula **3**. Em um tubo adiciona-se 1 mmol da anilina **3**, 0,5 mmol de disseleneto de difenila, *t*-butilnitrito como solvente, sob atmosfera de nitrogênio, por 5 h à temperatura ambiente, com agitação magnética.

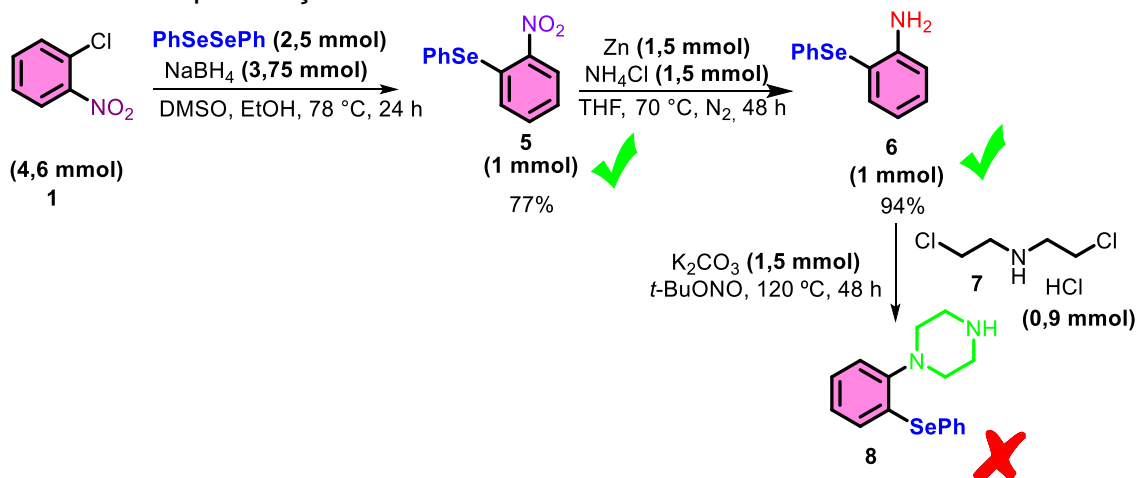
Até o presente momento não foi possível obter os produtos de interesse com essa rota sintética (esquema 3).



Esquema 3. síntese para obtenção dos *N*-heterociclos **4a-c**.

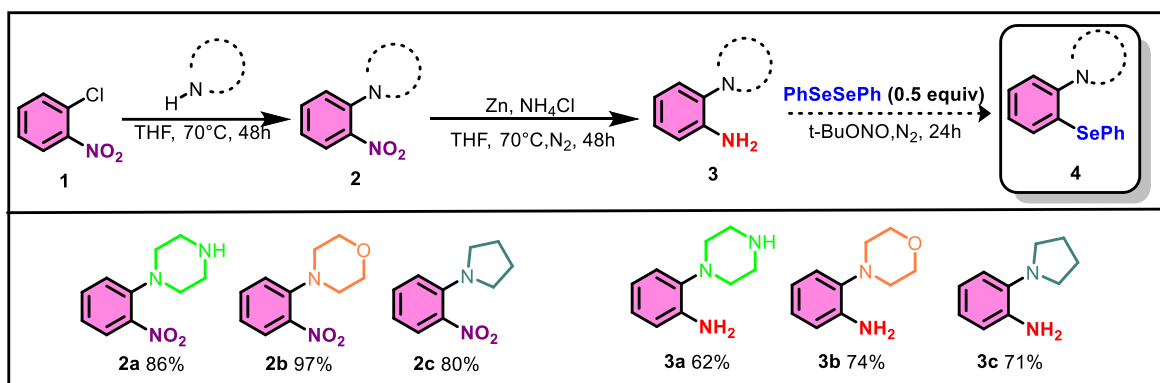
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Primeiramente para a síntese dos *N*-heterociclos realizou-se a reação de substituição com *o*-cloro nitrobenzeno **1**, com disseleneto de difenila na presença de tetrahydrofurano como solvente, a 70 °C para a obtenção do composto **5**, com base na literatura.⁶ Em posse do composto **5** realizou-se a reação de redução do grupamento nitro, para amina, obtendo o composto **6**, de acordo com a literatura.⁶ Por fim, para a síntese do composto **8**, realizou-se a reação com a bis(cloroetil)amina hidrocloreada **7** com anilina selenada **6**, adaptado da literatura (esquema 4).⁸ Porém não foi possível obter o produto de interesse **8**, devido à dificuldade de purificação da amostra.



Esquema 4. rota sintética esquematizada para o produto de interesse **8**.

Visando obter a melhor condição reacional que se adeque ao produto de interesse, realizaram-se ensaios envolvendo metodologias diferentes já descritas na literatura, conforme apresentado. Na primeira etapa, realizou-se a reação de substituição do haleto de arila pelo grupo amina. Foram variadas três aminas, piperidina **2a**, morfolina **2b** e a pirrolidina **2c**, onde se obteve o maior rendimento com a morfolina **2b**. Na segunda etapa, na redução do grupo nitro para anilina, se obteve o melhor resultado quando ligado ao grupo com a morfolina **3b** (esquema 5). Todos os compostos foram comprovados por Cromatografia a Gás acoplada a Espectrometria de Massas (CG-EM) e de Ressonância Magnética Nuclear (RMN). A última etapa, para a obtenção do produto de interesse continua em estudo, pois enfrentamos dificuldades na etapa de purificação do composto.



Esquema 5. Síntese para a obtenção do composto 4.

4. CONCLUSÕES

Até o presente momento foram sintetizados os compostos **2a-c** e **3a-c** com rendimentos variando de 62-97%, todos os compostos foram confirmados por CG-EM e RMN de ^1H e ^{13}C . Continuamos os nossos estudos sintéticos para a obtenção dos *N*-heterociclos contendo a fração selênio ao qual serão sintetizados e caracterizados, e posteriormente serão submetidos a ensaios biológicos, em grupos parceiros com o intuito de avaliar suas propriedades biológicas.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1-(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) Back, T. G.; "Organoselenium Chemistry – A practical approach" Ed. Oxford University Press, New York, **1999**. (d) Silveira, C. C.; Larghi, E. L. *J. Braz. Chem. Soc.* **1998**, 9, 327.
- 2-Stockman, R. A.; Annu. Rep. Prog. Chem., Sect. B: *Org. Chem.* **2008**, 104, 106.
- 3-(a) Lenardão, E. J.; Santi, C.; Sancineto, L. *New Frontiers in Organoselenium Compounds. Cham: Springer International Publishing*, **2018**, 185. (b) Nogueira, C. W.; Rocha, J. B. T. Diphenyl diselenide a janus-faced molecule. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, **2010**, 21, 2055.
- 4-Saha, S.; Chattopadhyay, S.; Roy, S. Selenium-containing heterocycles in organic and medicinal chemistry. *Chemical Reviews*, **2015**, 115, 6743.
- 5-Sacramento, M.; Morais, R. B.; Lima, A. S.; Zugno, G. P.; Oliveira, R. L.; Costa, G. P.; Savegnago, L.; Alves, D. *Chem. Asian J.* **2024**, e202400637.
- 6-Deobalda A. M.; Camargo, L. R.S.; Tabarellic, G.; Hörnera, M.; Rodriguesa, O.E.D.; Alves. D.; Braga, A. L. Synthesis of azido arylselenides and azido aryldiselenides: a new class of selenium–nitrogen compounds. *Tetrahedron Letters*, **2010**, 51, 3367.
- 7-Shieh, Y-C.; Du, K.; Basha, R.; Xue, S.; Shih, Y.; Li, B.; Lee, C. L. Syntheses of Thioethers and Selenide Ethers from Anilines *J. Org. Chem.* **2019**, 84, 6231.
- 8-Wang, C.; Wang, G, Z.; M, Li.; Zhang, Y. Y.; Bao K.; Wu, Y.; Guan, Q.; Zuo, D.; Zhang, W. Design, synthesis and anticancer activity of 5-aryl-4-(4-arylpiperazine-1-carbonyl)-1,2,3 thiadiazoles as microtubule-destabilizing agentes. *Bioorganic Chemistry*, **2021**, 106, 104199.