

## SÍNTESE DE ANÁLOGOS SELENADOS DA BENZOCAÍNA

MARIA JULIA MILETO<sup>1</sup>; ARIANA SILVEIRA LIMA<sup>2a</sup>, GABRIEL PEREIRA DA COSTA,<sup>2b</sup> DIEGO ALVES<sup>3</sup>

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

<sup>2a</sup>Universidade Federal de Pelotas- arianallima.m@outlook.com

<sup>2b</sup>Universidade Federal do Rio Grande- gabrielpdacosta@hotmail.com

<sup>3</sup>Universidade Federal de Pelotas – diego.alves@ufpel.edu.br

### 1. INTRODUÇÃO

Compostos orgânicos contendo selênio são cada vez mais notáveis devido às suas possíveis aplicações em bioquímica, síntese orgânica e ciência de materiais,<sup>1,2</sup> por isso, se destacam na química medicinal por suas propriedades farmacológicas. O selênio apresenta diversas funções fisiológicas como componente estrutural de diversas enzimas antioxidantes, desempenhando um papel importante nas vias metabólicas, incluindo o metabolismo hormonal e o sistema imunológico.

Um importante composto contendo selênio, o ebselen (Figura 1), possui atividades antioxidantes, anti-inflamatórias, neuprotetoras e cardioprotetoras.<sup>2</sup> Um estudo publicado pela revista *Nature* em 2020, revelou que o fármaco em questão demonstrou um potente efeito antiviral contra o SARS-CoV-2 *in vitro*, inibindo uma enzima essencial para o ciclo de vida viral.<sup>3</sup>

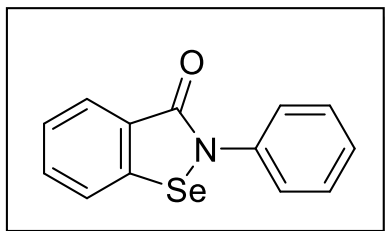


Figura 1. Estrutura química do ebselen.

Outra classe relevante, são os compostos que apresentam o grupo funcional éster em sua estrutura, como os ésteres etílicos, que desempenham um papel fundamental em diversas áreas.<sup>4</sup> Sua versatilidade e propriedades os tornam compostos de grande interesse para a química orgânica e para a indústria química em geral.<sup>4</sup> Nesse sentido, a benzocaína (Figura 2), que possui esse grupo funcional, é um anestésico local utilizado para aliviar dores, bloqueando a condução de impulsos nervosos e diminuindo a permeabilidade da membrana neuronal ao iodeto de sódio.<sup>5</sup>

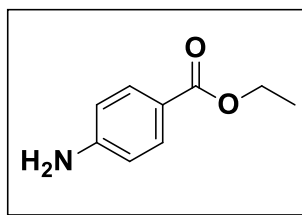
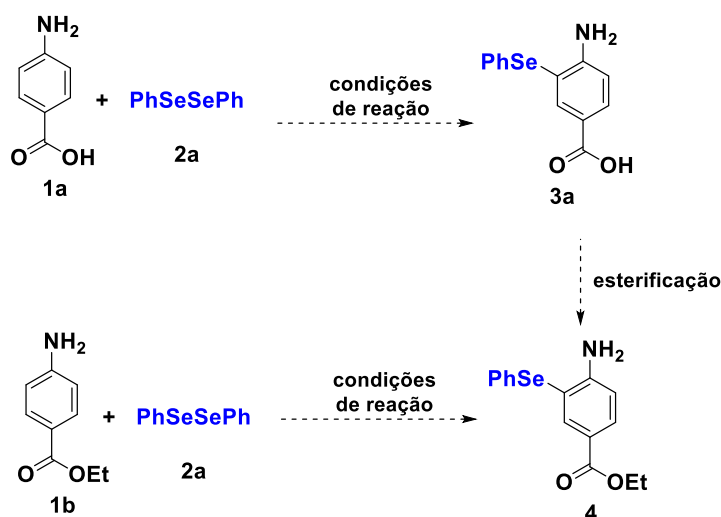


Figura 2. Estrutura química da benzocaína.

Considerando a relevância de modificar a estrutura de fármacos e a importância da incorporação de selênio em novas moléculas, a síntese de derivados de benzocaína contendo selênio torna-se uma abordagem promissora para a investigação de suas propriedades farmacológicas.

Nesse contexto, com foco na síntese de análogos selenados da benzocaína **4**, baseamo-nos no estudo de Alves e colaboradores, publicado neste ano, que descreve a síntese de 2-aminobenzonitrilas contendo uma fração orgânica de selênio para a obtenção de análogos selenados da Tacrina.<sup>6</sup>

Optamos em um primeiro momento por reagir o ácido 4-aminobenzoico **1a** com o disseleneto de difenila **2a** em diferentes condições de reação para a obtenção do produto **3a**, onde após a obtenção do mesmo, seria realizada uma reação de esterificação. Em um segundo momento, foi usado como material de partida o 4-aminobenzoato de etila **1b**, onde também foram variadas algumas condições de reação para a inserção da porção SePh na molécula (Esquema 1).



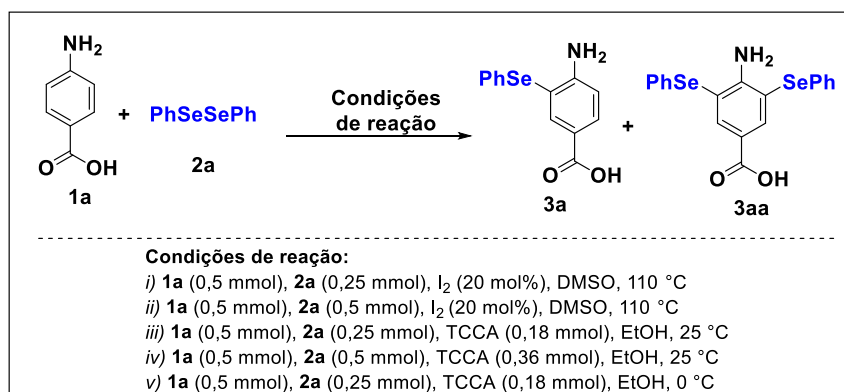
**Esquema 1.** Propostas de síntese do análogo selenado da benzocaína **4**

## 2. METODOLOGIA

Para a síntese dos análogos selenados da benzocaína, reagiu-se em um tubo de ensaio 0,5 mmol do ácido 4-aminobenzoico **1a** e 0,25 mmol do disseleneto de difenila **2a**, juntamente com o iodo molecular (20 mol%) e 0,5 mL de dimetilsulfóxido (DMSO) como solvente, respectivamente. O sistema reacional permanece sob aquecimento a 110 °C, por um período de 5 h, sob agitação magnética. A reação foi acompanhada por cromatografia de camada delgada e após a observação do consumo dos materiais de partida, realizou-se uma extração do tipo líquido-líquido utilizando acetato de etila (C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>) e solução saturada de tiosulfato de sódio (Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>). Posteriormente, foi realizada uma purificação por cromatografia em coluna, utilizando sílica gel como fase estacionária e um eluente 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 <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C e <sup>77</sup>Se. Foi realizado o mesmo processo com produto 4-aminobenzoato de etila para fins de testes.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

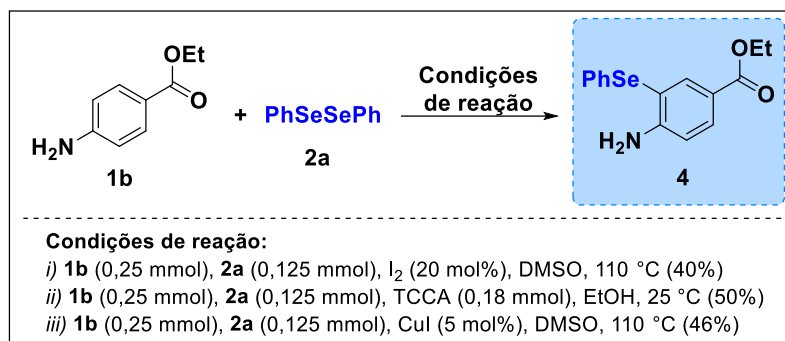
Em um primeiro momento foram realizados uma série de testes entre o ácido 4-aminobenzoico **1a** e o disseleneto de difenila **2a** (Esquema 2), com o objetivo de estabelecer uma melhor condição de reação para a síntese do produto de interesse. Em todas as condições testadas inicialmente, foi possível observar uma mistura de produtos mono **3a** e bis-selenilados **3aa**, que não foi possível a purificação por coluna cromatográfica, com maiores proporções de produtos de bis-selenilação **3aa**. Estes resultados foram comprovados por cromatografia a gás acoplada ao espectrometro de massas (CG-EM) e ressonância magnética nuclear de hidrogênio (<sup>1</sup>H), de carbono (<sup>13</sup>C) e de selênio (<sup>77</sup>Se).



**Esquema 2.** Procedimento geral para a reação de selenilação do ácido 4-aminobenzoico **1a**.

A primeira condição testada (condição *i*; Esquema 2) foi com I<sub>2</sub> (20 mol%) como catalisador e DMSO como solvente a 110 °C, foram usadas quantidades equivalentes dos materiais de partida para as condições iniciais (*i*). Posteriormente foram realizadas as condições *ii*, *iii*, *iv* e *v*. Como mencionado anteriormente, nessa parte inicial do estudo foram obtidos os produtos: mono-selenado **3a** e bis-selenado **3aa**. Desta forma, em virtude da pouca seletividade na obtenção do produto **3a**, optamos por estudar as reações de selenilação partindo-se do éster **1b**.

Para obtenção do produto de interesse **4**, realizou-se um processo diferente (Esquema 3). As reações foram realizadas com 4-aminobenzoato de etila **1b** e disseleneto de difenila **2a**, sendo o produto **4** obtido em todas as condições de reação testadas (Condições *i*, *ii* e *iii*; Esquema 3). A estrutura do produto obtido **4** foi confirmada por ressonância magnética nuclear de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C e cromatografia a gás acoplada ao espectrômetro de massas (CG-EM). Além disso, estudos de otimização das melhores condições de reação, bem como variação do escopo reacional, estão atualmente em desenvolvimento em nosso laboratório.



**Esquema 3.** Procedimento geral para a síntese do produto **4**.

## 4. CONCLUSÕES

Através destes estudos iniciais, o análogo selenado derivado da benzocaína **4** foi sintetizado com rendimentos moderados através de reações entre o 4-aminobenzoato de etila **1b** e disseleneto de difenila **2a**. Ainda encontra-se em estudo a otimização da melhor condição de reação para a obtenção do produto **4** com bons rendimentos. Adicionalmente, as propriedades farmacológicas dos compostos sintetizados estão sendo avaliadas por grupos colaboradores, promovendo assim, um trabalho interdisciplinar.

## 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Lenardão, E. J.; Santi, C.; Perin, G.; Alves, D. In *Organochalcogen compounds: Synthesis, catalysis, and new protocols with greener perspectives*, Elsevier, **2022**.
- 2 Nogueira, C. W.; Rocha, J. B. T. *Organoselenium and Organotellurium Compounds: Toxicology and pharmacology*, In *Patai's Chemistry of Functional Groups*, Wiley, Chichester **2011**.
- 3 Nascimento V.; da Silva Cordeiro P.; Cordeiro e Silva R. *Virtual Quím.* **2019**.11(6):1894–1907.
- 4 Hemgesberg M, Schütz S, Müller C, Schlörholz M, Latzel H, Sun Y, Ziegler C, Thiel WR. *Appl Surf Sci.* **2012**. 259:406–415.
- 5 Carvalho JCA. *Rev Bras Anesthesiol*, **1994**; 44: 1: 75 – 82.
- 6 do Sacramento M.; Morais RB.; Silveira Lima A.; Zugno GP.; de Oliveira RL.; da Costa GP.; Savegnago L.; Alves D. *ChemAsian J.* **2024**.