

SÍNTESE DE β -AMINOÁLCOOIS CONTENDO SELÊNIO

LÍVIA JESKE¹; MANOELA SACRAMENTO²; DIEGO ALVES³

¹Universidade Federal de Pelotas – liviadjeske@gmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – manuelasacramento@hotmail.com

³Universidade Federal de Pelotas – dsalves@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

Os aminoálcoois são compostos de destaque pela sua aplicação na síntese orgânica como blocos de construção e catalisadores bem como na medicina como fármacos.¹ Dentro dessa classe, os β -aminoálcoois têm grande relevância por conterem fragmentos com reconhecida atividade biológica, como é o caso da Efedrina,² um alcaloide simpatomimético; da Quinidina,³ um fármaco utilizado no tratamento de arritmias; e da Terbutalina,² um broncodilatador (Figura 1).

Além disso, o uso desses compostos como organocatalisadores,⁴ como intermediários sintéticos na preparação de heterociclos⁵ e auxiliares quirais⁶ reforçam seu destaque e o crescente interesse no desenvolvimento de métodos mais eficientes para sua síntese.

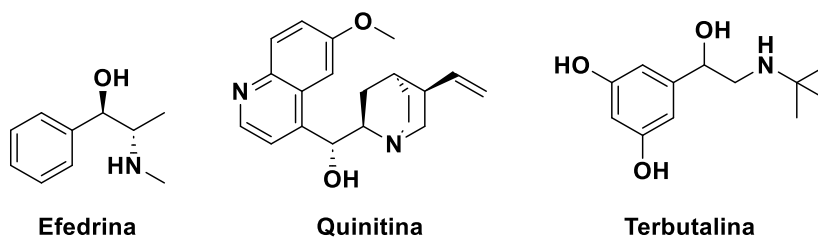


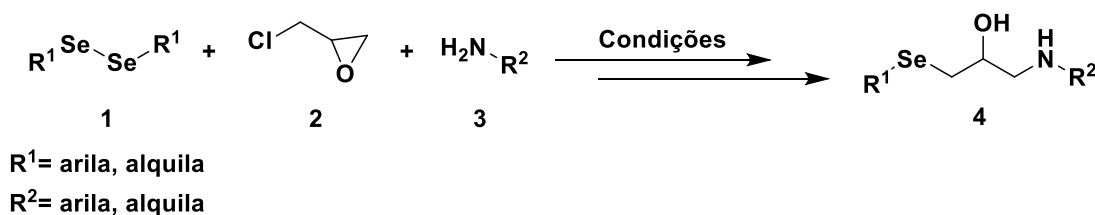
Figura 1. Fármacos que contém unidades β -aminoálcoois.

A literatura relata estudos envolvendo os β -aminoálcoois como compostos promissores para aplicação antibacteriana, como contra as bactérias *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Mycobacterium tuberculosis* e principalmente *Staphylococcus aureus* que são as causadoras de diversas doenças como endocardite, infecção do trato urinário, tuberculose e pneumonia respectivamente.^{7a,b,c}

Por outro lado, o interesse em moléculas contendo o átomo de selênio tem crescido exponencialmente nos últimos anos. O selênio, anteriormente considerado tóxico, tornou-se conhecido como um oligoelemento essencial para a vida diante da descoberta da selenocisteína, uma enzima-chave que atua como antioxidante nos seres vivos.⁸

Além disso, o seu potencial na farmacologia e na química medicinal vem se destacando como uma área promissora de pesquisa. O selênio está presente na família 16 da tabela periódica, juntamente com oxigênio, enxofre e telúrio. Devido as características da família e da importância do selênio no corpo humano, a substituição de, por exemplo, um átomo de oxigênio em moléculas de importância farmacológica por um átomo de selênio é uma modificação estrutural isostérica que pode trazer potenciais melhorias na atividade, estabilidade e toxicidade dos mesmos.⁹

Nesse contexto, esse estudo tem como objetivo desenvolver uma rota sintética viável para a obtenção de β -aminoálcoois contendo selênio por meio da abertura de epóxidos com espécies nucleofílicas de selênio e aminas (Esquema 1).



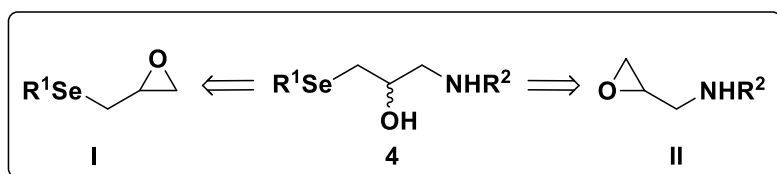
Esquema 1. Objetivo do trabalho proposto.

2. METODOLOGIA

Este trabalho foi realizado no Laboratório de Síntese Orgânica Limpa (LASOL), do Departamento de Química da Universidade Federal de Pelotas (UFPEL). As reações foram acompanhadas por cromatografia de camada delgada (CCD) e purificados por coluna cromatográfica em sílica em gel. Os compostos foram caracterizados por cromatografia a gás acoplada à espectrometria de massas (CG-EM) e ressonância magnética nuclear (RMN) de 1H , ^{13}C , ^{77}Se e DEPT-135.

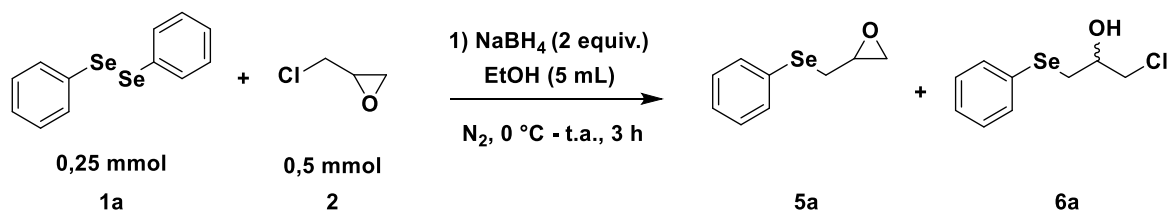
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com o objetivo de obter o produto desejado, duas rotas sintéticas distintas podem ser empregadas (Esquema 2). Para a obtenção do intermediário I, espécies nucleofílicas de selênio são geradas para reagirem com derivados de epóxidos. Já para a formação do intermediário II, aminas atuam como nucleófilos na reação com epóxidos.



Esquema 2. Retrossíntese para obtenção do produto de interesse.

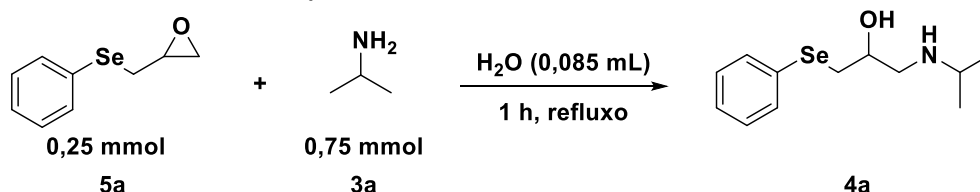
Optou-se, inicialmente, pela obtenção do intermediário I, onde foram testadas condições de reação distintas, previamente descritas na literatura, visando à geração de espécies nucleofílicas de selênio, adicionando *in situ* à epichloridrina.¹⁰ A condição mais eficiente, neste caso, envolveu o uso de disseleneto de difenila **1**, $NaBH_4$ como agente redutor, e etanol como solvente, sob atmosfera inerte. Essa condição permitiu a geração da espécie selenolato, que posteriormente reagiu com a epichloridrina **2**. A formação dos compostos **5a** e **6a** foi confirmada por meio de análises de CG/EM, bem como por espectros de RMN de 1H , ^{13}C e ^{77}Se (Esquema 3).



Esquema 3. Síntese dos compostos **5a** e **6a**.

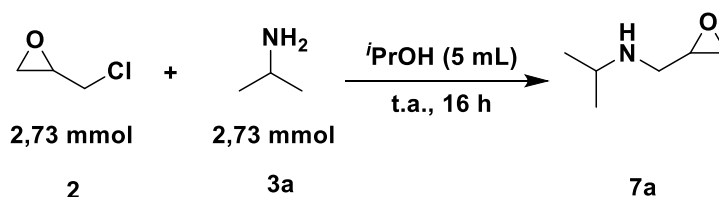
A fim de obter apenas o produto de interesse **5a**, adicionou-se 1 equivalente de hidróxido de sódio (NaOH), e após 10 minutos desta adição, foi verificado por

CCD que todo produto **6a** foi convertido em **5a**. Além disso, realizou-se um teste com uma base mais fraca, como carbonato de potássio (K_2CO_3), porém a conversão de **6a** para **5a** se demonstrou mais lenta, apenas sendo verificada a conversão completa no produto **5a** após 2 horas da adição da base. Após confirmar por CG-EM que havia apenas o produto **5a**, prosseguiu-se para a segunda etapa da reação, que consiste na aminólise do anel epóxido. Para isso utilizou-se isopropilamina **3a** e água em refluxo por 1 hora (Esquema 4). O produto de interesse **4a** foi confirmado por CG-EM e RMN de 1H , ^{13}C e ^{77}Se .



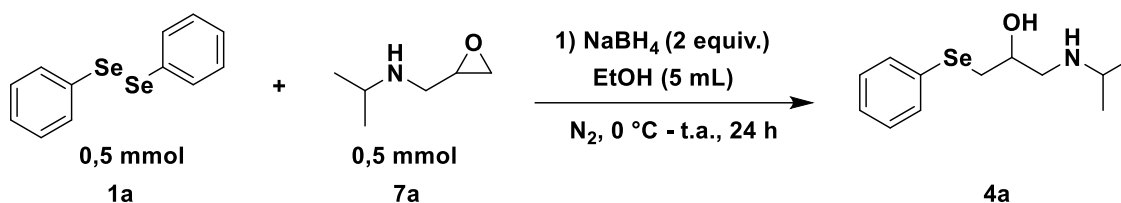
Esquema 4. Síntese do β-aminoálcool **4a**.

Já para a obtenção do intermediário **II**, realizou-se a reação entre a epicloridrina **2** e a isopropilamina **3a**, utilizando álcool isopropílico como solvente. Após 24 horas de reação, foi obtida a amina contendo o grupo epóxido **7a**, conforme ilustrado no Esquema 5.



Esquema 5. Síntese do composto **7a**.

Após a síntese do composto **7a**, partiu-se para obtenção do β-aminoálcool de interesse. Para isso a amina com grupo epóxido **7a** foi submetida a uma atmosfera de nitrogênio, e reagida com disseleneto de difenila **1a**, $NaBH_4$ como agente redutor e etanol como solvente. Após 24 horas de reação, a formação do produto **7a** foi verificada por CCD e após extração e purificação por coluna cromatográfica em sílica gel, obteve-se 28% do produto de interesse **4a**. (Esquema 6).



Esquema 6. Síntese do β-aminoálcool **4a**.

4. CONCLUSÕES

O estudo ainda se encontra em fase inicial de desenvolvimento, mas os resultados obtidos até o momento são promissores. As próximas etapas envolverão

a otimização das condições de reação, com posterior aplicação a diferentes disselenetos de diorganila e aminas. Estudos referentes a potenciais atividades farmacológicas dos compostos sintetizados também serão realizados.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Młostoń, G.; Obijalska, E.; Heimgartner, H. Synthesis of Fluorinated Thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-ones via Reactions of 2-Amino-4,6-dihydroxypyrimidine with Fluorinated α -Bromoketones. *J. Fluor. Chem.* **2010**, 131 (8), 829-843.
- [2] Tashkin, D. P.; Meth, R.; Simmons, D. H.; Lee, Y. E. Double-Blind Comparison of Acute Bronchial and Cardiovascular Effects of Oral Terbutaline and Ephedrine. *Chest* **1975**, 68 (2), 155-161.
- [3] Motulsky, H. J.; Maisel, A. S.; Snively, M. D.; Insel, P. A. Quinidine Is a Competitive Antagonist at Alpha 1- and Alpha 2-Adrenergic Receptors. *Circ. Res.* **1984**, 55 (3), 376-381.
- [4] Liang, R.; Song, H.; Wang, X.; Huang, X.; Liu, Y.; Lin, L.; Liu, X.; Feng, X. Simple Primary β -Amino Alcohols as Organocatalysts for the Asymmetric Michael Addition of β -Keto Esters to Nitroalkenes. *RSC Adv.* **2021**, 11 (6), 3373-3379.
- [5] Šterman, A.; Meden, A.; Kočevár, M.; Polanc, S. An Entry to Non-Racemic β -Tertiary- β -Amino Alcohols, Building Blocks for the Synthesis of Aziridine, Piperazine, and Morpholine Scaffolds. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, 18, 5972-5983.
- [6] Ollevier, T.; Lavie-Compin, G. Bismuth (III) Triflate-Catalyzed Ring Opening of Epoxides with Aromatic Amines in Water. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 49-52.
- [7] a) Noreen, R.; Aziz, H.; Hafeez, F.; Kamal, S.; Zahoor, A. F.; Haroon-Ur-Rashid; Parveen, B.; Akhtar, R. Facile Synthesis, Antibacterial and Protease Inhibition Studies of β -Amino Alcohols Prepared via Ring Opening of Epoxides. *Pak. J. Pharm. Sci.* **2022**, 35 (1, Suppl.), 177-182. b) Vieira, A. P. C.; Ferreira, F. C.; Dos Santos, N. C.; De Oliveira, R. N.; De Souza, J. V. B.; Leal, I. C. R.; Da Silva, F. M. A. Evaluation of Limonene Amino Alcohol Derivatives for Synergistic Antibacterial Activity against *Staphylococcus aureus*. *J. Pharm. Sci. Emerg. Drugs* **2022**, 10 (3), 1-8. c) de Almeida, M. V.; Paredes-Gamero, E. J.; Tasso, C. O.; Ferreira, L. M.; Ferreira, A. G. Synthesis and Antimycobacterial Activity of Novel β -Amino Alcohols Derived from Cardanol and Glycerol. *J. Braz. Chem. Soc.* **2016**, 27, 1765-1773.
- [8] Ahmed, K.; Ashraf, D.; Chotana, G. A.; Faisal, A.; Khan, K. M.; Saleem, R. S. Z. Selenium-Containing Peptides and Their Biological Applications. *Curr. Med. Chem.* **2022**, 29 (42), 6379-6421.
- [9] Gallo-Rodriguez, C.; Rodriguez, J. B. Organoselenium Compounds in Medicinal Chemistry. *Chem. Med. Chem.* **2024**, 19 (17), e202400063.
- [10] Valerio, S.; Iadonisi, A.; Adinolfi, M.; Ravidà, A. Novel Approaches for the Synthesis and Activation of Thio- and Selenoglycoside Donors. *J. Org. Chem.* **2007**, 72 (16), 6097-6106.