

SÍNTESE DE ANÁLAGOS SELENADOS DA SULFADIAZINA

RHAYANE TAVARES¹; GUSTAVO B. BLÖDORN²; DIEGO ALVES³

¹Universidade Federal de Pelotas - UFPel – rhayane.tavares@ufpel.edu.br

²Universidade Federal de Pelotas - UFPel – gustavoblodorn@hotmail.com

³Universidade Federal de Pelotas - UFPel – dsalves@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

A sulfadiazina, particularmente em sua forma de sulfadiazina de prata, é comumente utilizada no tratamento de infecções em queimaduras e feridas devido à sua eficácia antimicrobiana.¹ Sua ação combina a atividade bactericida dos íons de prata com o efeito sinérgico da sulfadiazina, permitindo o controle de infecções provocadas por diversas espécies bacterianas. A liberação controlada de prata no ferimento garante uma ação duradoura com menor risco de toxicidade, além de reduzir alterações eletrolíticas e oferecer uma boa tolerabilidade local.²

No entanto, alguns pontos devem ser considerados: a sulfadiazina tem eficácia limitada quando usada isoladamente, e seu uso pode causar reações alérgicas em pessoas sensíveis a sulfonamidas.³ Em queimaduras de grande extensão, a absorção sistêmica de prata pode ocorrer, levando ao acúmulo desse metal nos órgãos. Além disso, há casos raros de descoloração da pele (argiria) e de demora na cicatrização de feridas. Contudo, a sulfadiazina de prata permanece como uma das principais opções tópicas para tratar feridas infectadas.⁴

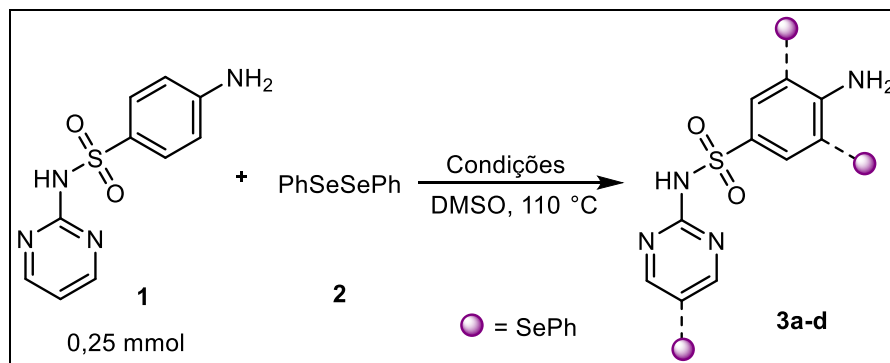
Por outro lado, a pesquisa com compostos organosselenados tem ganhado destaque na síntese orgânica, especialmente pelo fato do átomo de selênio apresentar elevado potencial antioxidante.⁵ O selênio é um micronutriente essencial para o organismo, especialmente por sua produção e funcionamento de enzimas antioxidantes, o que lhe confere possíveis aplicações terapêuticas em condições inflamatórias, neurodegenerativas e intoxicações por metais pesados.⁶

Dessa forma, torna-se evidente a importância de ambos os componentes, considerando as propriedades farmacológicas da sulfadiazina e dos compostos orgânicos de selênio. Com base nisso, este trabalho tem como objetivo desenvolver a síntese de híbridos de sulfadiazina contendo selênio em sua estrutura.⁷

2. METODOLOGIA

As reações foram realizadas tendo como base trabalhos já descritos por nosso grupo de pesquisa⁸ utilizando a metodologia desenvolvida por Braga e colaboradores.⁹ Nesse trabalho, a síntese foi realizada com 0,25 mmol de sulfadiazina **1**, variando as quantidades de disseleneto de difenila **2**, utilizando diferentes catalisadores, sob condições de reação com solvente, tempo e temperatura pré-estabelecidas (Esquema 1). Após observar o consumo dos materiais de partida na reação, realizamos a extração líquido-líquido 1:1 com diclorometano e água destilada, separando as fases orgânica e aquosa. Foi adicionado sulfato de magnésio anidro (MgSO₄) à fase orgânica, com o objetivo de remover resíduos de água. Em seguida, a mistura foi filtrada e concentrada com o auxílio de um evaporador rotativo.

Consecutivamente, realizou-se a técnica de cromatografia em coluna utilizando sílica gel como fase estacionária e uma mistura de acetato de etila e hexano como fase móvel. Após a separação do produto da reação, suas estruturas foram elucidadas por meio de análises de cromatografia a gás acoplada à espectrometria de massas (CG-EM) e espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) de hidrogênio, carbono e selênio (^1H , ^{13}C , ^{77}Se).



Esquema 1. Reação para obtenção dos produtos 3a-d.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Tendo em vista os objetivos propostos para o trabalho, inicialmente realizou-se reações entre a sulfadiazina **1** e o disseleneto de difenila **2**, em DMSO como solvente a uma temperatura de 110 °C por 24 horas (Esquema 1). Quando utilizou-se 0,25 mmol de sulfadiazina e 0,125 mmol de disseleneto de difenila, CuI (20 mol%) como catalisador, obteve-se três compostos (Figura 1). Dois deles **3d** e **3b**, resultaram da inserção de dois grupos -SePh e foram isolados como mistura, apresentando o mesmo fator de retenção (RF) em cromatografia em camada delgada (CCD). A identificação foi confirmada por RMN, determinando uma razão de 6,5:1 entre os produtos, com rendimento da mistura de 26%. O terceiro composto obtido (**3a**), foi isolado e caracterizado por RMN, sendo atribuído a inserção de um grupo -SePh na posição *orto* ao grupo amino do material de partida **1**. Este composto **3a** foi obtido com rendimento isolado de 24%.

Adicionalmente, utilizou-se o I_2 (15 mol%) como catalisador, manteve-se os demais parâmetros. Nessas condições, foi obtido exclusivamente o produto com inserção de dois grupos -SePh nas posições *orto* ao grupo amino, obtendo-se o composto **3b** em 6% de rendimento.

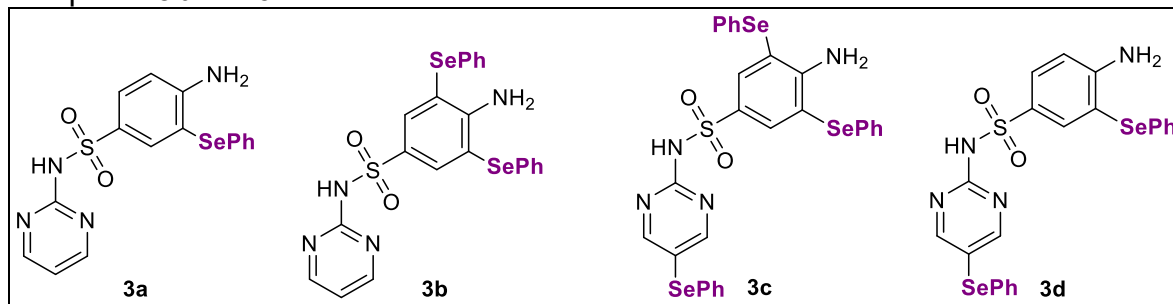


Figura 1. Produtos obtidos 3a-d.

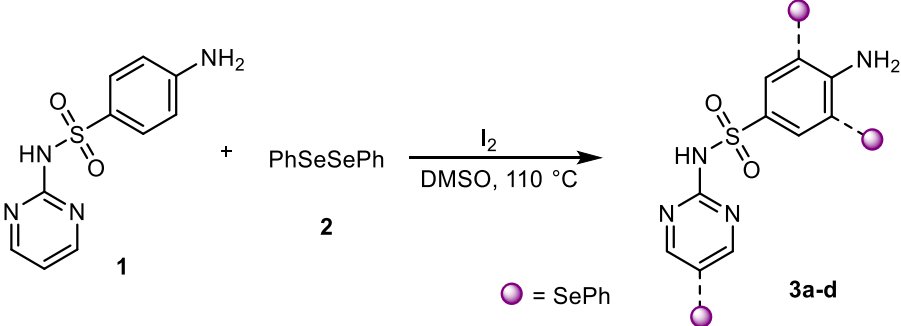
Dados os resultados preliminares, partiu-se para a otimização da reação utilizando I_2 como catalisador, variando-se parâmetros de reação a fim de favorecer

o produto com inserção de dois grupos -SePh nas posições *orto* ao grupo amino, buscando um maior rendimento do produto **3b** (Tabela 1).

Inicialmente, aumentou-se a quantidade de disseleneto de difenila **2** para 0,25 mmol e manteve-se os demais parâmetros (Tabela 1, linha 1). Nesta reação, obteve-se dois produtos isolados, um deles com a inserção de três grupos -SePh, sendo dois grupos -SePh nas posições *orto* ao grupo amino e o outro na posição cinco do anel pirimidina, levando ao produto **3c** com rendimento de 8%. O outro produto, com inserção de dois grupos SePh nas posições *orto* **3b**, foi obtido com rendimento de 10%.

Fixou-se a quantidade de disseleneto de difenila **2** em 0,25 mmol e foi variada a quantidade de catalisador (Tabela 1, linha 2). Utilizou-se 10 mol% de I₂, obtendo-se os dois produtos **3b** e **3c**, onde houve um acréscimo no rendimento para 31% e 18% respectivamente. Posteriormente, reduziu-se ainda mais a quantidade de I₂ e utilizou-se 5 mol%. Nesta reação, obteve-se os produtos **3b** e **3c** com rendimentos de 11% e 8% respectivamente (Tabela 1, linha 3). Além disso, aumentou-se a quantidade de I₂ para 20 mol%, obtendo-se os produtos **3b** e **3c** com rendimentos de 6% e 14% respectivamente. Considerando os parâmetros estabelecidos, a quantidade de disseleneto de difenila foi variada nas condições apresentadas nas linhas 5 e 6, para 0,23 mmol e 0,20 mmol, respectivamente, mantendo-se constante a proporção de 10 mol% de iodo. No entanto, a redução da quantidade do disseleneto de difenila **2** resultou na formação de produtos distintos dos esperados. Na reação da linha 5, foram obtidos o produto **3b** com rendimento de 11% e o produto **3a** com rendimento de 38%. Por sua vez, na condição da linha 6, em que a quantidade de disseleneto de difenila **2** foi reduzida, obteve-se o produto **3a** em 50% de rendimento e o produto **3b** em 13%.

Tabela 1. Otimização das condições de reação.^a

					
Linha	I ₂ (mol%)	2 (mmol)	Rendimentos ^b		
			3a	3b	3c
1	15	0,25	-	10%	8%
2	10	0,25	-	31%	18%
3	5	0,25	-	11%	8%
4	20	0,25	-	6%	14%
5	10	0,23	38%	11%	-
6	10	0,20	50%	13%	-

^a Reação realizada utilizando 0,25 mmol de **1**, disseleneto de difenila **2**, I₂ como catalisador e DMSO (0,5 mL) como solvente à 110 °C por 24 horas de reação. ^b Rendimento obtido após purificação por coluna cromatográfica.

4. CONCLUSÕES

Com base nos resultados obtidos, propõe-se o desenvolvimento de um método eficiente para a síntese de derivados de sulfadiazina, bem como a obtenção de novos derivados a partir de diferentes disselenetos de diorganoíla, considerando que o trabalho ainda se encontra em fase inicial de desenvolvimento. Além disso, estão previstos estudos para a avaliação das propriedades farmacológicas dos compostos sintetizados.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ¹ BORGES, A. D. L.; PONTE, G. D.; NETO, A. F.; CARVALHO, I. Physical and microbiological properties of colloidal silver. **Quim. Nova**, Brasil, v.28, n.4, p.727–731, 2005.
- ² RAGONHA, A. C. O.; FERREIRA, E.; DE ANDRADE, D.; ROSSI, L. A. Nursing team's perception about the care process for burn patients. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, Brasil, v.13, n.4, p.514–521, 2005.
- ³ FERREIRA, E.; LUCAS, R.; ROSSI, L. A.; ANDRADE, D. Treatment of the burned patient: a literature review. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, Brasil, v.37, n.1, p.44–51, 2003.
- ⁴ MOIEMEN, N. S.; SHALE, E.; DRYSDALE, K. J.; SMITH, G.; WILSON, Y. T.; PAPINI, R. Acticoat dressings and major burns: systemic silver absorption. **Burns**, Reino Unido, v.37, n.1, p.27–35, 2011.
- ⁵ FONSECA, S. F.; LIMA, D. B.; ALVES, D.; JACOB, R. G.; PERIN, G.; LENARDÃO, E. J.; SAVEGNAGO, L. Synthesis, characterization and antioxidant activity of organoselenium and organotellurium compound derivatives of chrysin. **New J. Chem**, Brasil, v.39, n.5, p.3043–3050, 2015.
- ⁶ DA COSTA, G. P.; BLÖDORN, G. B.; BARCELLOS, A. M.; ALVES, D. Recent advances in the use of diorganyl diselenides as versatile catalysts. **Molecules**, Suíça, v.28, n.18, p.6614, 2023.
- ⁷ SACRAMENTO, M.; MORAIS, R. B.; LIMA, A. S.; ZUGNO, G. P.; DE OLIVEIRA, R. L.; DA COSTA, G. P.; SAVEGNAGO, L.; ALVES, D. Selenylated Analogs of Tacrine: Synthesis, *In Silico* and *In Vitro* Studies of Toxicology and Antioxidant Properties. **Chem. Asian J.**, Reino Unido, v.19, n.19, p.e202400637, 2024.
- ⁸ SACRAMENTO, M.; REIS, A. S.; MARTINS, C. C.; LUCHESE, C.; WILHELM, E. A.; ALVES, D. Synthesis and evaluation of antioxidant, anti-edematogenic and antinociceptive properties of selenium–sulfa compounds. **ChemMedChem**, Alemanha, v.17, n.4, p.e202100507, 2022.
- ⁹ SABA, S.; RAFIQUE, J.; BRAGA, A. L. DMSO/iodine-catalyzed oxidative C–Se/C–S bond formation: a regioselective synthesis of unsymmetrical chalcogenides with nitrogen- or oxygen-containing arenes. **Catalysis Science & Technology**, Reino Unido, v.6, n.9, p.3087–3098, 2016.