

DESENVOLVIMENTO SINTÉTICO DE ANÁLOGOS SELENADOS DA BENZOCAÍNA

MARIA JULIA MILETO¹; MANOELA DO SACRAMENTO²; GABRIEL PEREIRA DA COSTA,³ DIEGO ALVES⁴

¹Universidade Federal de Pelotas – mariajuliamilleto@gmail.com

²Universidade Federal de Pelotas- manoelasacramento@hotmail.com

³Universidade Federal do Rio Grande- gabrielpdacosta@hotmail.com

⁴Universidade Federal de Pelotas – diego.alves@ufpel.edu.br

1. INTRODUÇÃO

Desde o início da década de 1970, os compostos orgânicos contendo o átomo de selênio têm sido alvos de intensos estudos devido à sua versatilidade, uma vez que possuem aplicações em diferentes áreas como, por exemplo, a bioquímica, a síntese orgânica e a ciência de materiais.^{1,2} Além disso, os compostos organosselenados também se destacam na química medicinal, em virtude do seu potencial farmacológico.

Pesquisas demonstram que essas moléculas possuem atividades farmacológicas notáveis, como por exemplo atividades antidepressiva, anticancerígena, antiviral, anti-inflamatória, entre outras (Figura 1).³ Adicionalmente, esses compostos também desempenham funções fisiológicas como componentes estruturais de diversas enzimas antioxidantes, exercendo papel fundamental em vias metabólicas, incluindo o metabolismo hormonal e o funcionamento do sistema imunológico.^{2,3}

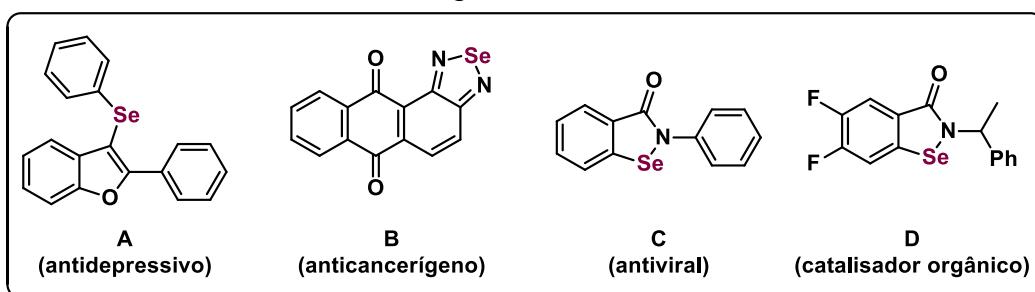


Figura 1. Exemplos de compostos organosselenados e suas aplicações.

Outra classe importante de compostos orgânicos é a dos que apresentam o grupo funcional éster em sua estrutura, como os ésteres etílicos, amplamente reconhecidos por sua utilidade na síntese orgânica, bioquímica e ciência de materiais.^{6,7} Dentre os exemplos mais representativos dessa função orgânica, encontra-se a benzocaína (Figura 2), um anestésico local que atua no alívio da dor, inibindo a propagação dos impulsos nervosos e reduzindo a permeabilidade da membrana neuronal aos íons sódio.^{4,5} Porém, existem registros de algumas

reações adversas causadas por esse fármaco, podendo ser: irritações cutâneas, reações alérgicas, dentre outras.^{10,11}

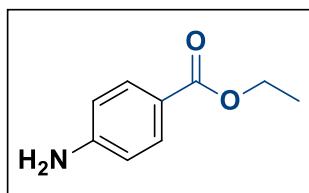


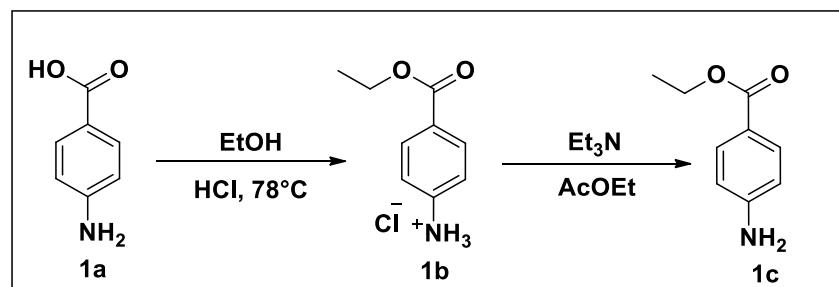
Figura 2. Estrutura química da benzocaína.

Diante da importância de modificar estruturas farmacológicas e do potencial associado à introdução de átomos de selênio em novas moléculas, a síntese de derivados selenados da benzocaína surge como uma estratégia promissora para o desenvolvimento de tratamentos anestésicos mais seguros e eficazes. Logo, o trabalho tem como objetivo, sintetizar análogos desses compostos através de um método brando de síntese, com o intuito de ampliar as suas atividades farmacológicas e reduzir os seus efeitos colaterais.

2. METODOLOGIA

Esta pesquisa teve seus experimentos realizados no Laboratório de Síntese Orgânica Limpa (LASOL), do Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos (CCQFA) da Universidade Federal de Pelotas (UFPel). Nesse cenário, direcionou-se os estudos à síntese de análogos da benzocaína contendo selênio, utilizando como base um método já utilizado pelo grupo.⁸

Em um primeiro momento, foi realizada a esterificação do ácido 4-aminobenzoico (PABA) **1a** (**Esquema 1**). Nesse sentido, em uma primeira etapa, reagiu-se o PABA com etanol e ácido clorídrico, para formação do cloreto de etil-4-aminobenzoato **1b**. Em uma segunda etapa, esse sal foi tratado com a base trietilamina (Et_3N) gerando o composto de interesse **1c**.⁴



Esquema 1. Síntese do produto **1c**.

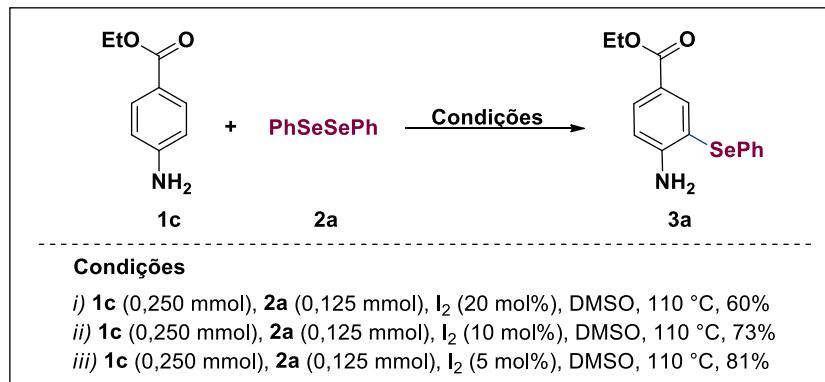
Após a obtenção do éster de interesse, reagiu-se 0,250 mmol do composto **1c** com 0,125 mmol do disseleneto de difenila **2a**, juntamente com iodo molecular (I_2) como catalisador, e 0,75 mL de dimetilsulfóxido (DMSO) como solvente. O sistema de reação permaneceu a 110 °C, por um período de cinco horas, sob agitação magnética. A reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada e após observar o consumo dos materiais de partida, realizou-se uma

extração do tipo líquido-líquido utilizando acetato de etila (AcOEt) e solução saturada de tiossulfato de sódio (Na₂S₂O₃).

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. Todas as reações foram purificadas por coluna cromatográfica e a confirmação da formação dos produtos de interesse, foi realizada através da caracterização dos compostos por cromatografia a gás acoplada a espectrometria de massas (CG-EM) e espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN).

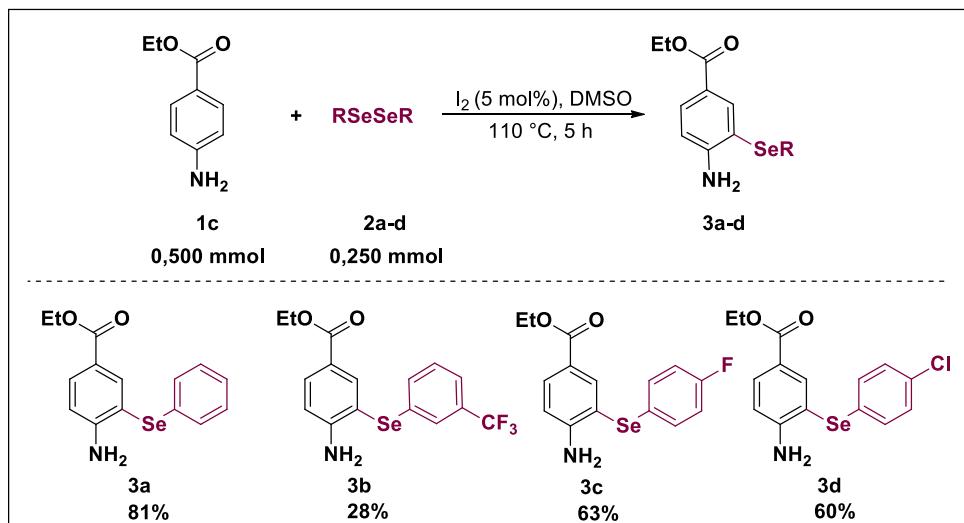
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Tendo em vista todos os pontos mencionados até o momento, realizou-se uma reação entre 0,250 mmol do éster **1c**, 0,125 mmol do disseleneto de difenila **2a** e 20 mol% de I₂, utilizando 0,75 mL DMSO como solvente. Sob essas condições o composto **3a** foi obtido em 60% de rendimento após coluna cromatográfica. Visando a síntese do composto de interesse em rendimentos superiores, efetuou-se dois testes variando as quantidades do catalisador para 10 mol% (condição *ii*) e 5 mol% (condição *iii*) obtendo rendimentos de 73 e 81% respectivamente (**Esquema 2**). Sendo assim, fica evidente que a melhor condição de reação para obtenção do composto **3a** é aquele em que foi utilizado 5 mol% de I₂ e forneceu o produto desejado em 81% de rendimento.



Esquema 2. Otimização das condições de reação para a obtenção do composto **3a**.

Partiu-se então para outra etapa da pesquisa, onde foram realizadas as variabilidades dos materiais de partida a fim de verificar a versatilidade do método desenvolvido. Para isso, inicialmente realizou-se a reação utilizando diferentes disselenetos de diorganoíla. Como resultado, os produtos desejados **3a-d** foram obtidos em rendimentos que variaram de 28% a 81%. Até o momento foram testados disselenetos de diorganoíla com substituintes retiradores de elétrons, como *m*-CF₃, *p*-F, *p*-Cl obtendo os produtos **3b**, **3c** e **3d** com rendimentos de 28%, 63% e 60%, respectivamente (**Esquema 3**).



Esquema 3. Síntese dos produtos **3a-d**.

CONCLUSÕES

Com base em tudo o que foi mencionado, conclui-se que a proposta inicial do trabalho foi atingida, uma vez que os análogos selenados derivados da benzocaína **3a-d** foram sintetizados com rendimentos entre 28% e 81%. Cabe salientar, que o trabalho se encontra em fase inicial de desenvolvimento e ainda se pretende ampliar o escopo de reação, a fim de verificar ainda mais a versatilidade do método, além de realizar a selenilação de outros anestésicos similares a benzocaína. Por fim, pretende-se avaliar o potencial farmacológico das moléculas sintetizadas por meio de colaboração com laboratórios parceiros.

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. *Bras Anestesiol*, **1994**; 44: 1, 75-82.
- 6 Calvalcante, M. *Educación Química*, **2015**, 26(4), 319-329.
- 7 Raquena, S. *Esters in the Food and Cosmetic Industries: An Overview of the Reactors Used in Their Biocatalytic Synthesis*. *Materials*, **2024**, 17(1), 268.
- 8 do Sacramento M.; Morais RB.; Silveira Lima A.; Zugno GP.; de Oliveira RL.; da Costa GP.; Savegnago L.; Alves D. *ChemAsian J.* v. 19, p. e202400637, **2024**.
- 9 Hemgesberg M, Schütz S, Müller C, Schlörholz M, Latzel H, Sun Y, Ziegler C, Thiel WR. *Appl Surf Sci.* **2012**. 259:406-415.
- 10 Singh, R.; Patel, P.; Al Khalili, Y. *Benzocaine*. *StatPearls*. **2024**. PMID: 31082097.
- 11 Nascimento, T. S.; Pereira, R. O. L.; Mello, H. L. D.; Costa, J. *Metemoglobinemia: do diagnóstico ao tratamento*. *Rev Bras Anestesiol*. **2008**, 58 (6).