

SÍNTESE DE 3-FENILSELANIL-INDÓIS PROMOVIDA POR N-FLUOROBENZENOSULFONAMIDA

KAUELY DE AVILA DOS SANTOS¹; AMANDA GOLDBECK GERBAUDO²;
MÁRCIO SANTOS DA SILVA³

¹Universidade Federal de Pelotas (UFPEL) – deavilakaueily@gmail.com

²Universidade Federal de Pelotas (UFPEL) – amandagerbaudo@hotmail.com

³Universidade Federal de Pelotas (UFPEL) – silva.ms@ufpel.edu.br

1. DESCRIÇÃO DA INOVAÇÃO

A presença de compostos heterocíclicos nitrogenados em produtos naturais, mais especificamente compostos possuindo esqueletos de indol, normalmente são compostos biologicamente ativos e estruturas de relevância na química medicinal (VIEIRA et al., 2017), fazendo com que cresça o interesse pelo desenvolvimento de métodos sintéticos mais eficientes para essas moléculas. A estrutura do indól está presente nos fármacos comerciais da classe triptanos, moléculas que atuam no tratamento da enxaqueca. Como exemplo, o fármaco naratriptano comercialmente denominado de Amerge, empregado para o tratamento da enxaqueca e apresenta como efeitos colaterais tontura e cansaço, além de boca seca e formigamento em algumas regiões do corpo, como mãos e pés (KOCHANOWSKA-KARAMYAN et al., 2010). Um outro exemplo é o fármaco Frovatriptan que atua no tratamento da enxaqueca menstrual, apresentando longa duração de ação e baixo risco de interação com outros medicamentos (MARKUS; KIKKO, 2007).

Associado a isso, compostos organocalcogênicos, em especial os compostos contendo selênio, apresentam propriedades bioquímicas e farmacológicas, além de serem substratos para diversas transformações na química orgânica. Compostos organoselenados podem apresentar, por exemplo, atividades antioxidantes como a selenoenzima glutathione peroxidase (GSH-Px), que protege os tecidos eliminando espécies reativas formadas durante o metabolismo, como hidroperóxidos (ROTTA, 2007), ou o Ebselen, que além das atividades antioxidantes e neuroprotetoras também apresentou efeito antidepressivo (POSSER et al., 2009).

A estrutura de compostos contendo a porção indólica ligada à organocalcogênicos já está presente em algumas moléculas biologicamente ativas (RIOS et al., 2023), portanto, são promissores candidatos a fármacos. O presente trabalho trata do estudo inicial para a síntese dessas moléculas empregando como mediador a N-fluorobenzenosulfonamida (NFSI), um reagente eletrofílico de fluor da segunda geração. A síntese promovida pela NFSI possibilita condições brandas de reação, baixo custo e a possibilidade de aumento de escala, o que são características necessárias para se preparar candidatos a fármacos.

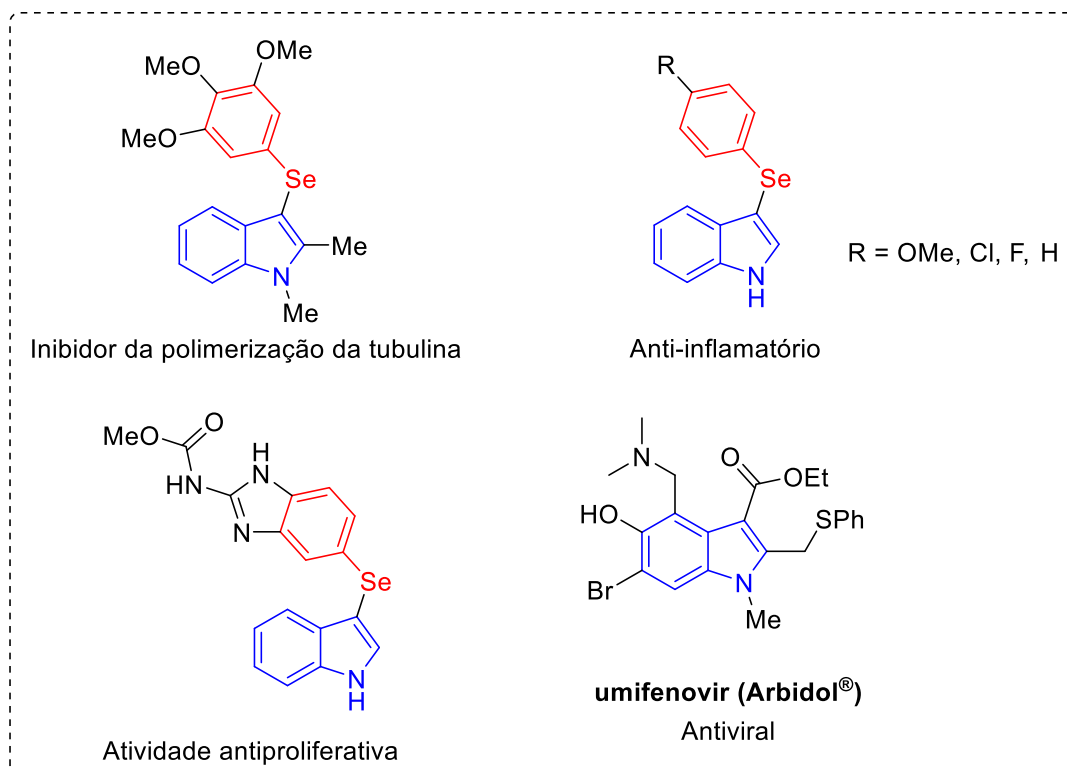


Figura 1. Compostos contendo indóis e selênio biologicamente relevantes.

2. ANÁLISE DE MERCADO

O desenvolvimento de uma metodologia sintética para a obtenção de 3-fenilselanil-indóis visa alcançar a indústria farmacêutica, fornecendo subsídios para acessar essa classe de compostos de forma mais sustentável. Ainda, o acesso a novos medicamentos visa aumentar a disponibilidade de fármacos no mercado, além de diminuir a necessidade por ingredientes farmacêuticos ativos (IFAs) importados.

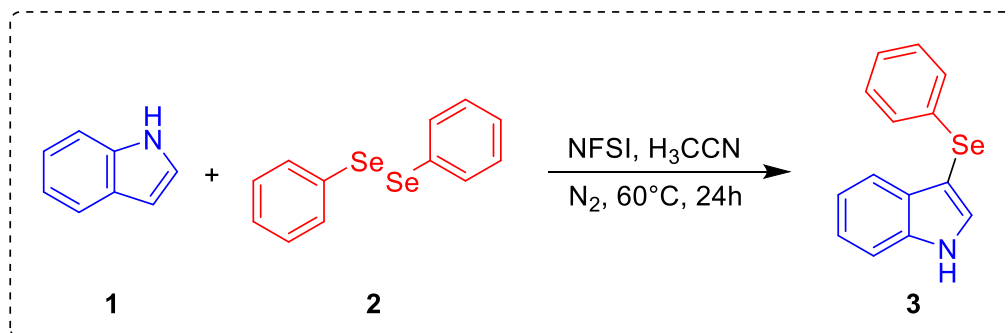
A síntese orgânica é uma área essencial para a indústria farmacêutica, uma vez que grande parte dos insumos e IFAs são importados. Este ponto faz com que o Brasil se torne dependente de itens importados, limitando o desenvolvimento de novos fármacos. Dessa forma, a síntese de fármacos no Brasil se torna essencial para aumentar as pesquisas e a concorrência, especialmente quanto a itens importados.

Entender o mercado é essencial para que os empreendedores possam tomar decisões estratégicas embasadas em dados concretos. A indústria farmacêutica no Brasil ainda carece de P&D, especialmente na síntese de IFAs, tornando-se dependentes do mercado externo. Isto decorre da complexidade da química sintética em escala industrial.

3. ESTRATÉGIA DE DESENVOLVIMENTO E IMPLEMENTAÇÃO

O composto 3-fenilselanil-indol **3** foi sintetizado de modo que, inicialmente, 0,250 mmol (2 equiv.) de indol **1** foi dissolvido em 1,5 mL de acetonitrila (CH₃CN) em um balão. Em seguida, adicionou-se 0,125 mmol (1 equiv.) de disseleneto de difenila **2** e 0,3 mmol (2,4 equiv.) de *N*-fluorobenzenesulfonimida (NFSI) à mistura. A reação foi agitada a 60°C por 24 horas sob agitação magnética e atmosfera de N₂. O progresso da reação foi monitorado por cromatografia em camada delgada

(CCD). Após a conclusão da reação, a mistura foi extraída utilizando acetato de etila e água (3 x de 10,0 mL). A fase orgânica foi separada, seca com MgSO₄ anidro e o solvente foi removido em uma evaporação sob pressão reduzida. A mistura orgânica foi purificada por cromatografia em coluna (CC), utilizando sílica em gel como fase estacionária e uma mistura de hexano e acetato de etila como fase móvel.



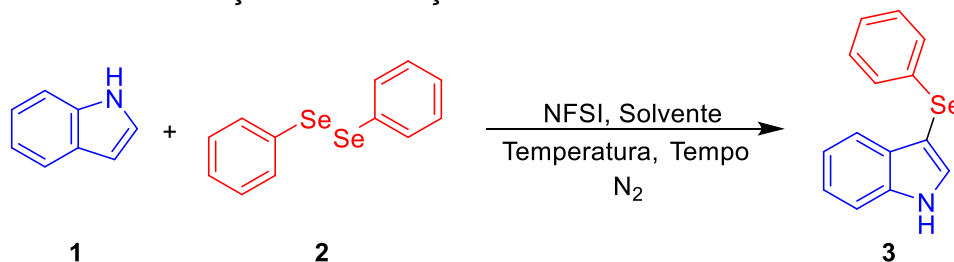
Esquema 1

4. RESULTADOS ESPERADOS E IMPACTO

Após as análises de cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas de baixa resolução (CG/EM) e espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) de hidrogênio (¹H), de carbono (¹³C) e de selênio (⁷⁷Se), confirmou-se a formação do produto **3**. Após essa confirmação, buscou-se aprimorar as condições reacionais testando alguns solventes e variando o tempo da reação.

Primeiramente, realizou-se a reação utilizando CH₃CN como solvente, na temperatura de 60°C por 24h (Tabela 1, linha 1) e obteve-se um rendimento de apenas 14%. Posteriormente, foi empregado o álcool etílico (EtOH) (Tabela 1, linha 2) e o produto foi obtido com 22% de rendimento. Em seguida, adicionou-se dimetilsulfóxido (DMSO) como solvente, a uma temperatura de 120°C por 2h (Tabela 1, linha 3) e o rendimento obtido foi de 28%. Ainda foi feita a reação na presença de piridina (C₅H₅N) como solvente, na temperatura de 110°C pelo tempo de 24h onde, na linha 4, adicionou-se um excesso de disseleneto de difenila (0,15 mmol) e obteve-se um rendimento de 12%. Adicionou-se um excesso de indol (0,3 mmol) e o produto foi obtido com um rendimento ligeiramente maior de 36 %, conforme pode ser observado na linha 5.

Tabela 1: Otimização das condições reacionais.^a



Linha	Solvente	Temp. (°C)	Tempo (h)	Rend. ^d
1	CH ₃ CN	60	24	14
2	EtOH	60	24	22

3	DMSO	120	2	28
4	Piridina	110	24	12 ^b
5	Piridina	110	24	36 ^c

a) Reação utilizando indol **1** (0,250 mmol), disseleneto de difenila **2** (0,125 mmol), NFSI (0,3 mmol), solvente (1,5 mL), N₂. b) Excesso de disseleneto de difenila (0,15 mmol). c) Excesso de indol (0,3 mmol). d) Rendimento isolado.

5. CONCLUSÕES

O trabalho apresentou os resultados iniciais de uma proposta que deseja obter 3-fenilselanil-indóis empregando como mediador NFSI com o intuito de realizar uma síntese mais verde visando, também, ampliar a sua atividade farmacológica por meio de colaborações na área de bioquímica. Os objetivos subsequentes consistem em um maior estudo de otimização das condições reacionais, a fim de ampliar o rendimento reacional e da avaliação da versatilidade do método por meio de um escopo reacional.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

VIEIRA, B. M.; THUROW, S.; COSTA, M.; CASARIL, A. M.; DOMINGUES, M.; SCHUMACHER, R. F.; PERIN, G.; ALVES, D.; SAVEGNAGO, L.; LENARDÃO, E. J. Ultrasound-Assisted Synthesis and Antioxidant Activity of 3-Selanyl-1 H-indole and 3-Selanylimidazo[1,2-a]pyridine Derivatives. **Asian Journal Of Organic Chemistry**, Weinheim (Alemanha), v.6, n.11, p.1635-1646, 2017.

KOCHANOWSKA-KARAMYAN, A. J.; HAMANN, M. T. Marine Indole Alkaloids: potential new drug leads for the control of depression and anxiety. **Chemical Reviews**, Washington (Estados Unidos), v.110, n.8, p.4489-4497, 2010.

MARKUS, F.; MIKKO, K. Frovatriptan review. **Expert Opinion On Pharmacotherapy**, Londres (Reino Unido), v.8, n.17, p.3029-3033, 2007.

ROTTA, R. B. **Estudo da atividade da enzima glutatona peroxidase em carne de frango**. 2007. Dissertação (Mestrado em Engenharia de Alimentos) – Programa de Mestrado em Engenharia de Alimentos, Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões – Campus Erechim.

POSSER, T.; KASTER, M. P.; BARAĐNA, S. C.; ROCHA, J. B.T.; RODRIGUES, A. L. S.; LEAL, R. B. Antidepressant-like effect of the organoselenium compound ebselen in mice: evidence for the involvement of the monoaminergic system. **European Journal Of Pharmacology**, Amsterdã (Países Baixos), v.602, n.1, p.85-91, 2009.

RIOS, E. A. M.; GOMES, C. M. B.; SILVÉRIO, G. L.; LUZ, E. Q.; ALI, S.; D'OCA, C. R. M.; ALBACH, B.; CAMPOS, R. B.; RAMPON, D. S. Silver-catalyzed direct selanylation of indoles: synthesis and mechanistic insights. **RSC Advances**, Londres (Reino Unido), v.13, n.2, p.914-925, 2023.