

**REAÇÕES DE ACOPLAMENTO DE PROPINILCARBAMATO/CARBONATO DE ETILA E DISSELENETO DE DIFENILA MEDIDAS POR METAIS DE TRANSIÇÃO
NATÁLIA EMANUELE BIOLOSOR KUNTZ^{1,2}, CAROLINE RUBI CARDOSO^{2,3},
CHRYSYTIAN PAUCZINSKI ROQUE^{2,4}, MARTHA MARIA IUNGS FABRIN^{2,5}
BENHUR GODOI^{2,6}, PATRÍCIA FOLLETO^{2,7}**

1 Introdução

Ao longo do tempo a química foi estudada em duas vertentes distintas, uma baseada nas leis fundamentais newtonianas, e a outra relacionada com a história natural, sendo nesta encontrado os átomos de Carbono e Hidrogênio (Camel; Koehler e Filgueiras, 2018). Da relação destes átomos surge a química orgânica; existem inúmeros grupos de compostos orgânicos, dentre eles os carbamatos, estes consistem em ésteres derivados de ácidos carbâmicos (Araújo, 2010).

A classe de carbamatos possui a capacidade de garantir maior interação entre a molécula e uma enzima, o que melhora a estabilidade farmacocinética do composto (Quan *et al*, 2024). Uma das características destes compostos é a grande estabilidade em diferentes valores de pH, além de uma variedade de aminas que podem ser integradas para a síntese de carbamatos (Gericke *et al*, 2024). A aplicação destes compostos é notável na indústria química, sendo encontrados em produtos como inseticidas, fungicidas, herbicidas e inclusive utilizado na indústria farmacêutica (Luo *et al*, 2024). A Rivastigmina **I**, é um exemplo disto, sendo um fármaco utilizado no combate ao Alzheimer (Araújo, 2010).

¹ Acadêmica de Engenharia Ambiental e Sanitária, Universidade Federal da Fronteira Sul, *campus* Cerro Largo
Contato: natalia.bkuntz@gmail.com

² Núcleo de Síntese, Aplicação e Análise de Compostos Orgânicos e Inorgânicos - NUSAACOI – UFFS

³ Acadêmico de Química Licenciatura, Universidade Federal da Fronteira Sul, *campus* Cerro Largo

⁴ Acadêmico de Química Licenciatura, Universidade Federal da Fronteira Sul, *campus* Cerro Largo

⁵ Engenheira Sanitarista e Ambiental, Mestranda do PPGATS, UFFS *campus* Cerro Largo.

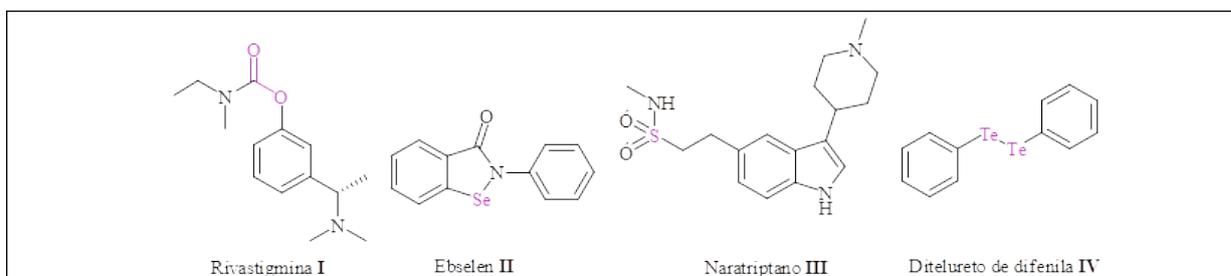
⁶ Doutor em Química, Universidade Federal da Fronteira Sul.

⁷ Doutora em Química, Universidade Federal da Fronteira Sul, Orientadora.

Os compostos contendo átomos de selênio, enxofre e telúrio estão em significativa ascensão devido as inúmeras propriedades advindas de suas funcionalidades estruturais (Azad; Tomar, 2014). A crescente atenção aos organocalcogênicos, resulta principalmente do potencial de sínteses destes compostos com notáveis atividades biológicas (Sancineto *et al*, 2023). Os compostos de organosselênio são sugeridos como catalisadores eficientes em sínteses, quando o objetivo é cercear os princípios da química verde (Santi, 2019). Derivados do selênio já são utilizados na medicina, como o Ebselen **II** com aplicação anti-inflamatória e antioxidante (Nascimento; Cordeiro; Silva, 2019).

Além do selênio o grupo de organocalcogênicos abrange elementos como enxofre e telúrio, os compostos organoenxofre são amplamente utilizados na fabricação de medicamentos, como é o caso do Naratriptano **III**, indicado no tratamento de enxaquecas, que possui uma sulfonamida em sua estrutura (Scott, K.; Njardarson, J., 2018). Já a química do telúrio historicamente centrava-se na área metalúrgica, porém recentemente, com avançados estudos, este composto está sendo aplicado no âmbito medicinal (Gomes, L.; Nascimento, V., 2023). O Ditelureto de Difenila **IV**, por exemplo, atua no sistema neurológico e contém telúrio em sua estrutura (Heimfarth, 2012).

Figura 1: Derivados de organocalcogênicos farmacologicamente ativos



Fonte: elaborado pelo autor.

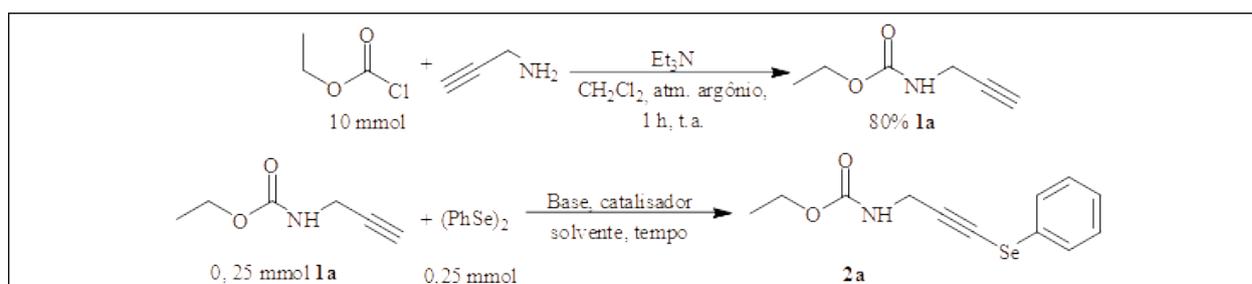
2 Objetivos

Considerando as inúmeras propriedades e aplicações dos carbamatos e dos organocalcogênicos o objetivo deste estudo foi desenvolver uma metodologia sintética alternativa para a preparação do 3-(fenilselanyl)prop-2-in-1-il)carbamato de etila a partir da reação de acoplamento entre o (prop-2-in-1-il)carbamato de etila e o disseleneto de difenila, através da formação de novas ligações carbono-selênio.

3 Metodologia

Inicialmente, focou-se na síntese do (prop-2-in-1-il)carbamato de etila **1a**, que foi utilizado como material de partida nos experimentos visando a obtenção do (3-(fenilselanil)prop-2-in-1-il)carbamato de etila **2a** (Esquema 1).

Esquema 1



Fonte: elaborado pelo autor.

Para a obtenção do composto **1a** o cloroformiato de etila e a propargilamina reagem através de um processo de substituição nucleofílica acíclica (Esquema 1). Esta reação é realizada em um balão sob atmosfera de argônio, temperatura ambiente, com duração de 1 hora e rendimento de 80%.

A reação para obtenção do produto **2a** consiste na adição do grupo fenilselanila (PhSe) à tripla terminal; esta reação é objeto deste estudo e passou pela otimização a fim de serem encontrados os melhores parâmetros racionais.

4 Resultados e Discussão

Buscando estudar a melhor metodologia para a síntese do (3-(fenilselanil)prop-2-in-1-il)carbamato de etila, uma série de reações foram realizadas variando-se diversos parâmetros reacionais, como as quantidades e os tipos de base e catalisador, natureza do solvente, atmosfera, temperatura e tempo de reação, conforme descrito na Tabela 1.

Tabela 1 – Otimização das condições de reação para a síntese do (3-(fenilselanil)prop-2-in-1-il)carbamato de etila **2a**.^a

#	Base (equiv.)	(PhSe) ₂ (equiv.)	Catalisador (mol%)	Solvente (3 mL)	Rend. (%)
1	NaHCO ₃ (1)	0,75	CuI (10)	DMSO	93 ^b
2	NaHCO ₃ (1)	0,6	CuI (10)	DMSO	62 ^b
3	NaHCO ₃ (1)	0,5	CuI (10)	DMSO	57 ^b
4	NaHCO ₃ (1)	0,75	CuI (5)	DMSO	90 ^b
5	NaHCO ₃ (0,1)	0,75	CuI (10)	DMSO	94 ^b
6	KOH (0,1)	0,75	CuI (10)	DMSO	53 ^b
7	<i>t</i> -BuOK (0,1)	0,75	CuI (10)	DMSO	71 ^b
8	K ₂ CO ₃ (0,1)	0,75	CuI (10)	DMSO	72 ^b
9	LiCO ₃ (0,1)	0,75	CuI (10)	DMSO	72 ^b
10	WERSA ^b	0,75	CuI (10)	DMSO	- ^c

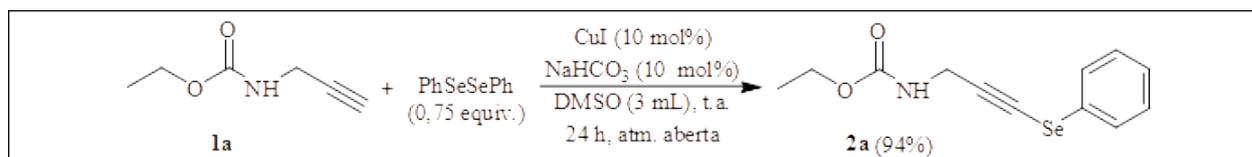
11	Sem base	0,75	CuI (10)	DMSO	68 ^b
12	CCA ⁱ (0,1)	0,75	CuI (10)	DMSO	31 ^d
13	NaHCO ₃ (0,1)	0,75	CuBr ₂ (10)	DMSO	- ^c
14	NaHCO ₃ (0,1)	0,75	CuCl (10)	DMSO	71 ^b
15	NaHCO ₃ (0,1)	0,75	CuBr (10)	DMSO	18 ^d
16	NaHCO ₃ (0,1)	0,75	CuO (10)	DMSO	- ^c
17	NaHCO ₃ (0,1)	0,75	Cu ₂ O (10)	DMSO	- ^c
18	NaHCO ₃ (0,1)	0,75	CuI (10)	DMSO	63 ^{b,g}
19	NaHCO ₃ (0,1)	0,75	CuI (10)	WERSA ^h	- ^c
20	NaHCO ₃ (0,1)	0,75	CuI (10)	THF	- ^c
21	NaHCO ₃ (0,1)	0,75	CuI (10)	Tolueno	- ^c
22	NaHCO ₃ (0,1)	0,75	CuI (10)	CH ₂ Cl ₂	- ^c
23	NaHCO ₃ (0,1)	0,75	CuI (10)	DMF	36 ^d
24	NaHCO ₃ (0,1)	0,75	CuI (10)	Dioxano	- ^c
25	NaHCO ₃ (0,1)	0,75	CuI (10)	MeCN	- ^c
26	NaHCO ₃ (0,1)	0,75	CuI (10)	EtOH	- ^c
27	NaHCO ₃ (0,1)	0,75	CuI (10)	DMSO	76 ^e
28	NaHCO ₃ (0,1)	0,75	CuI (10)	DMSO	88 ^f

(^a) A reação foi conduzida empregando o composto **1a** (0,25 mmol), o disseleneto de difenila, o solvente (3 mL), o catalisador de cobre, a base, em atmosfera e temperatura ambientes, por um período de 24 h; (^b) O MP não foi observado ao final da reação; (^c) Somente o MP e o disseleneto foram observados ao final da reação; (^d) Mistura inseparável de MP e produto (rendimento obtido por proporção de área no CG-EM); (^e) 15 horas de reação; (^f) 2 mL de DMSO foram usados; (^g) reação conduzida em atmosfera de argônio; (^h) Usou-se 1 mL de WERSA (extrato aquoso da cinza da casca de arroz); (ⁱ) CCA: cinza da casca de arroz.

Fonte: elaborado pelo autor.

A partir da análise dos resultados expressos na tabela, constatou-se que as condições ideais de reação para a síntese do composto **2a** consiste na utilização de NaHCO₃ como base (10 mol%), CuI (10 mol%) como catalisador, PhSeSePh (0,75 equiv.), DMSO (3 ml) com solvente, à temperatura e atmosfera ambientes, fornecendo um rendimento de 94%, após 24 horas de reação (Esquema 2).

Esquema 2 – Condições ideais para a obtenção do (3-(fenilselanyl)prop-2-yn-1-yl)carbamato de etila **2a**



Fonte: elaborado pelo autor

5 Considerações finais

Os resultados obtidos a longo da pesquisa podem ser considerados bastante exitosos e promissores, pois desenvolveu-se uma metodologia eficiente para a preparação da substância alvo em excelente rendimento, através da utilização de quantidades catalíticas de um sal de cobre e de uma base, ambos de baixo custo e toxicidade, em um sistema de reação de fácil manuseio, em atmosfera e temperatura ambientes. Estudos visando o desenvolvimento do escopo e abrangência da metodologia já estão em andamento no nosso grupo de pesquisa.

6 Referências

- ARAÚJO, Cleônia. **Síntese de fenilcarbamatos e carbamatos derivados do líquido da casca da castanha de caju (LLC) e posterior avaliação de suas atividades anticolinesterásica e moluscicida.** 2010. Tese de doutorado (Programa de Pós- graduação em química e biotecnologia – Universidade Federal de Alagoas).
- AZAD, G.; Tomar, R. Ebselen, a promising antioxidant drug: mechanisms of action and targets of biological pathways. **Molecular Biology Reports**, p.4865-4879, 2014.
- CAMEL, Tânia.; KOEHLER, Carlos; FILGUEIRAS, Carlos. A química orgânica na consolidação dos conceitos de átomo e molécula. **Química Nova**, v. 32 p. 543- 553, 2009.
- GERICKE, Martin. *et al.* Synthesis and characterization of polysaccharide carbamates and mixed carbamates with tunable water solubility. **Carbohydrate Polymer Technologies And Applications**, v. 7, p. 100479, Elsevier BV, 2024.
- GOMES, Luana, NASCIMENTO, Vanessa. Recentes avanços na adição eletrofílica de Organocalcogênios a alquenos. **Química Nova**, v. 46, No 8, 798-817, 2023.
- HEIMFARTH, Luana. **Efeito do ditelureto de difenila sobre as células naturais de ratos jovens: vias de sinalização, homeostase do citoesqueleto e neurodegeneração.** 2012. Tese de doutorado (Programa de Pós Graduação em Ciências Biológicas) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2012.
- LUO, Wen -Yu et al. In situ-grown active transition metal-functionalized MOF via solvent-free mechanochemical conditions as effective catalyst for the preparation of carbamates from organic azides with amines and anilines. **Molecular Catalysis**, p. 2468-8231, 2016.
- NASCIMENTO, Vanessa.; CORDEIRO, Pâmella.; SILVA, Rafael. Ebselen: a brief review of its antioxidant capacity and biological applications. **Revista Virtual de Química**, v. 11, No. 6, p. 1894-1907, Sociedade Brasileira de Química (SBQ), 2019.
- QUAN, Yin – Sheng. *et al.* Panaxadiol carbamate derivatives: Synthesis and biological evaluation as potential multifunctional anti-Alzheimer agentes. **Bio – organic chemistry**, v.143, 2024.
- SANCINETO, Luca; *et al.* Flow chemistry: A green opportunity for organochalcogen chemistry **Opinion in Green and Sustainable Chemistry**, vol. 39, p. 100725, 2023.
- SANTI, Cláudio. Perspective in Green Chemistry for Organoselenium Compounds (no more na axymoron). **Current Green Chemistry**, v.6, No 1, 2019.
- SCOTT, Kevin., NJARDARSON, Jon. Analysis of US FDA-Approved Drugs Containing Sulfur Atoms. **Topics in Current Chemistry**, vol. 376, No 1, p. 5, 2018.

Palavras-chave: Carbamatos; Síntese; Organocalcogênios; Catálise.

7 Financiamento

Bolsa PIBIC CNPq (CNPq: 305113/2022-4; 404471/2023-4).

8 Número de registro no sistema PRISMA

PES – 2023-0376