

SÍNTESE DE 3-(ORGANOCALCOGENIL) PROP-2-IN-1-IL) CARBAMATOS DE ETILA VIA REAÇÕES DE ACOPLAMENTO DE PROPINIL CARBAMATOS DE ETILA E DICALCOGENTOS DE DIORGANOÍLA

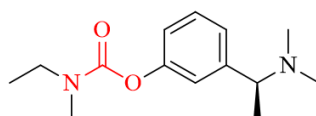
CAROLINE RUBI CARDOSO ^{1,2*}, NATÁLIA EMANUELE BIOLOSOR KUNTZ,^{2,3}
CHRYSTIAN PAUCZINSKI ROQUE ^{2,4}, BENHUR GODOI ^{2,5}

1 Introdução

Os carbamatos são um importante grupo de compostos, amplamente utilizados na agricultura em inseticidas, fungicidas, herbicidas, uso militar, e na síntese de medicamentos de ampla utilização, como no tratamento de glaucoma, Miastenia Gravis, doença autoimune que atinge o sistema nervoso e muscular, e diferentes tipos de demência (Ghosh; Brindisi, 2015; Krátký *et al*, 2016).

Um fármaco derivado de carbamato amplamente utilizado para o tratamento de Doença de Alzheimer e Doença de Parkinson é a rivastigmina, figura 1, sendo seu funcionamento relativo à inibição das enzimas colinesterases, base da farmacoterapia para doenças relacionadas à demência (Ghosh; Brindisi, 2015; Krátký *et al*, 2016).

Figura 1: Estrutura da Rivastigmina



Fonte: elaborado pelo autor.

Outro grupo relevante amplamente estudado são os organocalcogênios, compostos com a presença de elementos do grupo calcogênio (enxofre, selênio e telúrio), em razão da sua grande variedade de atividades biológicas. Dentre esses, os estudos dos organosselenetos vêm avançando em passos largos após a década de 70, com a evidenciação do selênio como

¹Acadêmica de Química-Licenciatura, Universidade Federal da Fronteira Sul, *campus* Cerro Largo, contato: caroline.rubi@estudante.uffs.edu.br

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

³Engenheira Ambiental e Sanitarista, graduada na Universidade Federal da Fronteira Sul, *campus* Cerro Largo

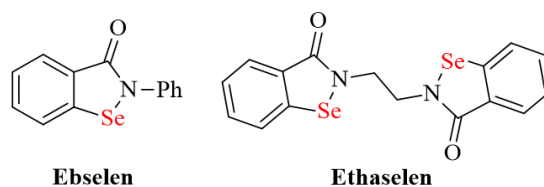
⁴Acadêmico de Química-Licenciatura, Universidade Federal da Fronteira Sul, *campus* Cerro Largo

⁵Doutor em Química, Universidade Federal da Fronteira Sul, **Orientador.**

elemento essencial (Facchinetti *et al*, 2021), tornando estas estruturas promissoras para a farmacologia.

Estes compostos são significativos agentes bioativos, apresentando diversas atividades biológicas como antioxidantes, neuroprotetoras, antitumorais, antivirais, anticarcinogênicas, entre outros (Facchinetti *et al*, 2021). O Ebselen e o Ethaselen, figura 2, são importantes organosselenetos, sendo utilizados no tratamento de diabetes mellitus tipo 2 e como agente antitumoral de baixa toxicidade, respectivamente (Facchinetti *et al*, 2021).

Figura 2 – Estrutura Ebselen e Ethaselen



Fonte: Elaborado pelo autor.

2 Objetivos

Ampliar o escopo do método encontrado para a síntese 3-(fenilselenil)prop-2-in-1-il)carbamato de etila a partir de uma série de experimentos visando a preparação de diferentes 3-(organocalcogenil)prop-2-in-1-il)carbamatos de etila utilizando propinil carbamatos de etila e disselenetos de diorganoíla via reações de acoplamento catalisadas por cobre.

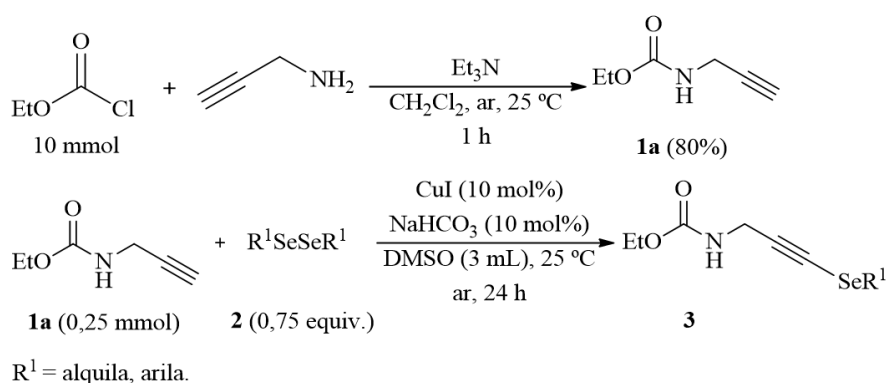
3 Metodologia

Após o estudo das condições de reação para obtenção do 3-(fenilselenil)prop-2-in-1-il)carbamato de etila **3a**, a partir do acoplamento entre o prop-2-in-1-il carbamato **1a** e disseleneto de difenila **2a** catalisada por sais de cobre, o melhor parâmetro encontrado foi o uso de disseleneto de difenila (0,75 equiv.), Iodeto de cobre(I) (10 mol%) como catalisador, NaHCO₃ como base, em DMSO (3 mL) com solvente, em condições ambientes, por 24 h, atingindo 94% de rendimento para o produto **3a** (KUNTZ *et al*, 2024).

A fim de aumentar a abrangência da metodologia desenvolvida, estudos foram realizados (esquema 1), mantendo o prop-2-in-1-il carbamato **1a** como material de partida e alterando os disselenetos de diorganoíla **2**, para a obtenção de diferentes 3-

(organoselenil)prop-2-in-1-il)carbamatos de etila **3**. Inicialmente, foi realizada a síntese do material de partida **1a**, a partir da reação do cloroformiato de etila e propargilamina, esquema 1, para então iniciar com as sínteses dos exemplos almejados.

Esquema 1: Síntese do prop-2-in-1-il carbamato **1a** e dos 3-(organoselenil)prop-2-in-1-il)carbamatos de etila **3**



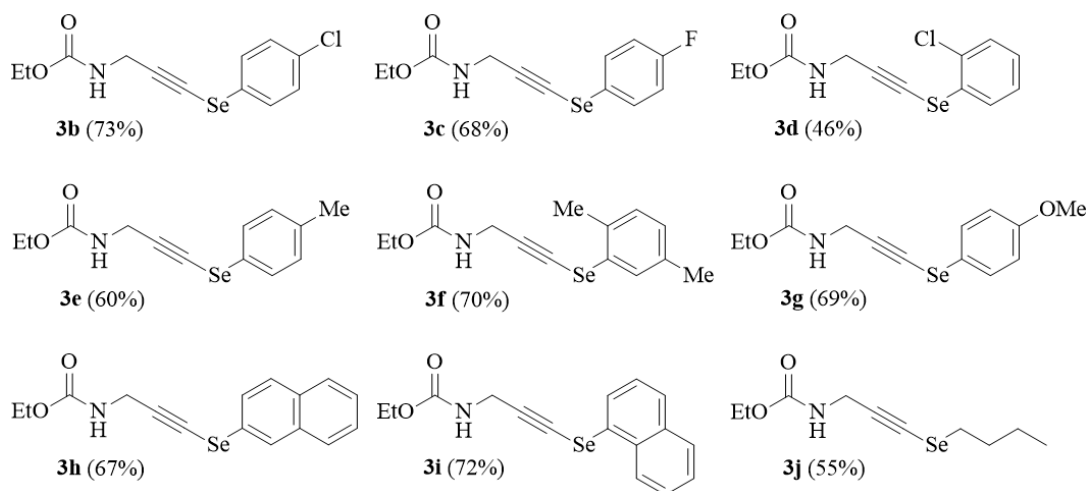
Fonte: elaborado pelo autor.

A purificação das substâncias foi realizada por coluna cromatográfica de sílica gel, empregando hexano como fase móvel e variando a polaridade para retirada do produto, de acordo com a necessidade. As reações foram acompanhadas por cromatografia líquida em camada delgada. Os rendimentos foram calculados a partir da estequiometria da reação, e os produtos sintetizados foram identificados a partir da análise por detector de massa acoplado à cromatografia gasosa (CG-EM).

4 Resultados e Discussão

Através do emprego das condições de reação otimizadas foi possível sintetizar nove produtos inéditos derivados de carbamatos contendo grupamentos organosselênio, figura 3, a partir da utilização de disselenetos de diorganoíla com grupos doadores e receptores de elétrons ligados aos anéis benzênicos, além de grupos volumosos e um grupo alquílico. Sendo esses identificados conforme a metodologia descrita anteriormente.

Figura 3 – Exemplos sintetizados



Fonte: elaborado pelo autor.

Ao analisar os resultados obtidos, percebe-se que a metodologia mostrou-se tolerante a utilização de diferentes disselenetos de diorganoíla contendo anéis benzênicos substituídos com grupos doadores e extratores de elétrons, além de tolerar a presença de um grupo alquila (n-Bu) ligado diretamente ao átomo de selênio. Os produtos 3b-j puderam ser isolados em rendimentos moderados à bons, variando entre 46 e 73% de rendimento. Além disso, não fica evidente uma possível influência eletrônica ou estérica relacionada aos grupamentos ligados aos átomos de selênio.

5 Conclusão

A metodologia previamente desenvolvida para obtenção do 3-(fenilselenil)prop-2-in-1-il)carbamato de etila **3a** mostrou-se abrangente e versátil ao possibilitar a preparação de uma série de derivados de 3-(organocalcogenil)prop-2-in-1-il)carbamatos de etila, fornecendo os produtos em rendimentos que variaram de moderados à bons, mostrando-se tolerante a presença de grupos doadores e extratores de elétrons ligados anéis benzênicos dos disselenetos de diarila, grupos volumosos, como os grupos naftilas, e à presença de grupo alquila. Estudos estão em andamento no grupo de pesquisa a fim de aumentar ainda mais o escopo do método através da utilização de dissulfetos e diteluretos de diorganoíla. Ademais, alguns exemplos obtidos serão encaminhados para avaliações de seu potencial farmacológico em testes *in silico* e *in vitro*.

Referências Bibliográficas

FACCHINETTI, Victor *et al.* Selênio, um elemento essencial à vida humana. **Revista Colombiana de Ciências Químico-Farmacêuticas**, Bogotá, v. 51, n. 2, p. 589-624, out. 2021.

GHOSH, Arun K.; BRINDISI, Margherita. Organic Carbamates in Drug Design and Medicinal Chemistry. **Journal Of Medicinal Chemistry**, [S.L.], v. 58, n. 7, p. 2895-2940, 7 jan. 2015.

KRÁTKÝ, Martin; TĚPÁNKOVÁ, Šárka; VORČÁKOVÁ, Katarína; IVARCOVÁ, Markéta; VINĚLOVÁ, Jarmila. Novel Cholinesterase Inhibitors Based on O-Aromatic N,N-Disubstituted Carbamates and Thiocarbamates. **Molecules**, [S.L.], v. 21, n. 2, p. 191, 11 fev. 2016.

KUNTZ, Natália Emanuele Biolosor *et al.* Reações de Acoplamento de Propinilcarbamato/Carbonato de Etila e Disseleneto de Difenila medidas por Metais de Transição. In: JORNADA DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA E TECNOLÓGICA, 14., 2024, Chapecó. **Anais [...]**. Chapecó: Universidade Federal da Fronteira Sul, 2024. p. 1-5.

Palavras-chave: Cobre; Alcino terminal; Organocalcogênios; Carbamatos

Nº de Registro no sistema Prisma: PES 2024 -0288

Financiamento: CNPq (404471/2023-4; 305113/2022-4); FAPERGS (PqG 24/2551-0001570-1).

