

SÍNTESE DE AMINOPIRAZÓIS CONTENDO SELÊNIO A PARTIR DO USO DE CATÁLISE DE COBRE

CAMILA PORTO EBERSOL¹; PAOLA BORK ABIB²; DANIELA HARTWIG DE OLIVEIRA³; RICARDO FREDERICO SCHUMACHER⁴; RAQUEL GUIMARÃES JACOB^{5*}

¹ Universidade Federal de Pelotas – camiebersol@hotmail.com

² Universidade Federal de Pelotas – paola02bork@gmail.com

³ Universidade Federal de Pelotas – dani.hartwig@gmail.com

⁴ Universidade Federal de Pelotas – ricardo.schumacher@ufpel.edu.br

⁵ Universidade Federal de Pelotas – raquelgjacob@yahoo.com.br

1. INTRODUÇÃO

Uma classe de compostos heterocíclicos de grande importância para a síntese orgânica, devido suas propriedades biológicas, são os pirazóis. Estas moléculas são caracterizadas por possuírem um anel de cinco membros com dois átomos de nitrogênio em posições adjacentes (posições 1 e 2) em sua estrutura, conforme evidenciado na Figura 1 (OLIVEIRA et al., 2015).

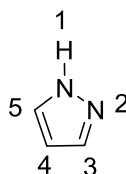


Figura 1. Estrutura básica do pirazol.

O desenvolvimento de novos processos sintéticos e o estudo para obtenção destas espécies com bons rendimentos, vêm crescendo ainda mais devido ao potencial biológico e farmacêutico dos pirazóis como, por exemplo, antitumoral, antibacteriano, antioxidante, anti-inflamatório e analgésico (EICHER, 1995).

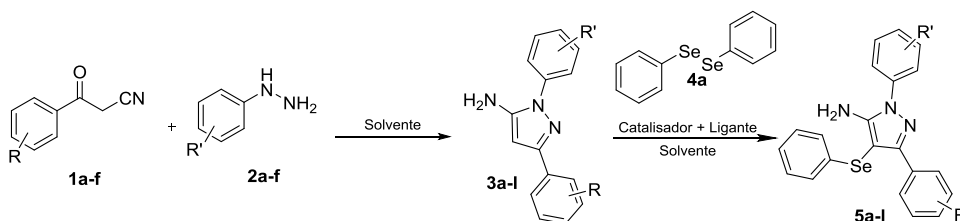
Outra classe de compostos que merece destaque no meio científico devido ao seu potencial biológico e como intermediário sintético são os organocalcogênios (VICTORIA, F. N. et al., 2012). Dentre estes se sobressaem às estruturas que contêm átomos de selênio em sua estrutura. Este elemento é essencial para a vida e é constituinte de diversas vitaminas e fármacos, podendo então, agregar várias aplicações sintéticas e biológicas nas mais variadas estruturas químicas.

Nesse contexto, é interessante destacar que o desenvolvimento de reações que tornem possível a junção dessas duas classes de substâncias poderá resultar na síntese de um produto com futuras aplicações químicas e biológicas. Neste sentido, foi estudada uma metodologia para a síntese de aminopirazóis funcionalizados com selênio na posição C-4 e com um grupo amino (NH₂) na posição C-5 do anel pirazolínico.

2. METODOLOGIA

Para a síntese dos 1,3-diaril-4-(fenilselanil)-5-amino-1H-pirazóis **5a-i**, adicionou-se em um balão de duas bocas de 25 mL a benzoilacetônitrila **1a** (0,5 mmol), 1 mL de DMSO como solvente e a fenilidrazina **2a-f** (0,75 mmol). A reação

foi acompanhada por cromatografia em camada delgada (CCD), e após a formação do intermediário cíclico, aminopirazol **3a-i**, foram adicionados à mistura reacional o disseleneto de difenila **4a** (0,5 mmol), iodeto de cobre (20 mol%) e bipyridina (20 mol%), respectivamente (Esquema 1). A mistura reacional permaneceu sob agitação constante a temperatura de 100 °C. O produto foi purificado em coluna cromatográfica usando sílica gel como fase estacionária e uma mistura de hexano/acetato de etila como eluente (95:5).



Esquema 1: Síntese de 1,3-diaril-4-(fenilselanil)- 5-amino-1*H*-pirazóis.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Primeiramente, para o desenvolvimento deste trabalho, foi realizado um estudo de otimização da reação proposta para definir as melhores condições reacionais para a síntese de 1,3-diaril-4-(fenilselanil)-5-amino-1*H*-pirazóis, conforme descrito na Tabela 1.

Os reagentes utilizados no desenvolvimento desse trabalho foram adquiridos comercialmente, com exceção do reagente **4a**, o qual foi sintetizado em nosso laboratório de pesquisa.

Para a síntese do 1,3-difenil-4-(fenilselanil)-5-amino-1*H*-pirazol **5a** foram analisados diferentes parâmetros, dentre os quais se destacam o estudo de temperatura, tempo reacional, solvente, catalisador e ligante. Nesse sentido, pode-se observar que a adição do ligante nitrogenado (Tabela 1, linha 2) favorece um acréscimo no rendimento do produto quando comparado a mesma condição reacional sem adição de ligante (Tabela 1, linha 1). A influência do tempo reacional também foi avaliada (Tabela 1, linhas 2 - 4), onde se pode verificar que não há uma diferença significativa no rendimento quando comparado os resultados obtidos nos tempos reacionais de 24 e 48 h, 74 e 77%, respectivamente.

Nesse sentido, fixou-se 24 h como tempo ideal para este processo reacional. Na sequência foram avaliadas diferentes proporções do sistema catalítico (Tabela 1, linhas 5 - 7), onde os melhores resultados foram obtidos quando utilizados um sistema catalítico constituído por 20 mol% de catalisador e ligante. Outros solventes orgânicos foram utilizados (Tabela 1, linhas 8 e 9), PEG-400 e 1,4-dioxano, entretanto melhores resultados não foram evidenciados. Na sequência, outras espécies de ligantes nitrogenados bidentados (Tabela 1, linhas 10 e 11) e sais de cobre (Tabela 1, linhas 12-14) como catalisador foram testados. Entretanto, resultados positivos foram evidenciados apenas quando utilizado brometo de cobre como catalisador (Tabela 1, linha 12), obtendo-se um rendimento de 74%. No entanto, considerando a disponibilidade dos sais de cobre em nosso laboratório de pesquisa, optou-se por continuar o desenvolvimento do presente trabalho usando o iodeto de cobre como catalisador.

Considerando os resultados aqui apresentados, elegeu-se a linha 3 da Tabela 1 como melhor condição reacional, a qual utiliza-se de CuI (20 mol%), bipyridina (20 mol%), DMSO como solvente a uma temperatura de 100 °C.

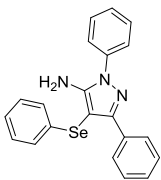
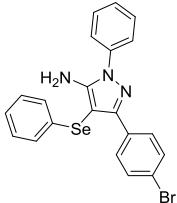
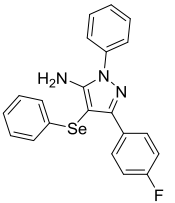
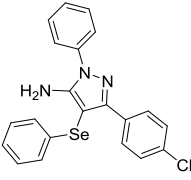
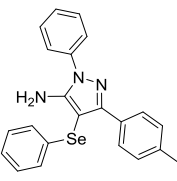
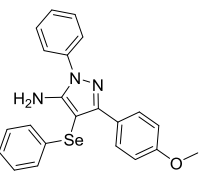
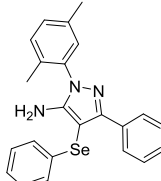
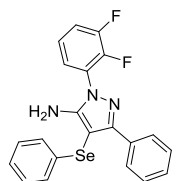
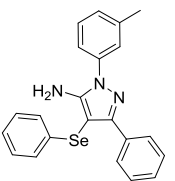
Tabela 1: Estudo de otimização para a síntese de 1,3-difenil-4-(fenilselanil)-5-amino-1*H*-pirazol **5a**.

Linha	Catalisador (mol%)	Ligante (mol%)	Solvente (1 mL)	Tempo (h) ^b	Temp. (° C)	Rend. (%) ^c
1	CuI (20)	--	DMSO	18	60	43
2	CuI (20)	bpy (20)	DMSO	18	60	69
3	CuI (20)	bpy (20)	DMSO	24	100	74
4	CuI (20)	bpy (20)	DMSO	48	100	77
5	CuI (10)	bpy (10)	DMSO	24	100	58
6	CuI (30)	bpy (30)	DMSO	24	100	65
7	CuI (20)	bpy (30)	DMSO	24	100	60
8	CuI (20)	bpy (20)	PEG 400	24	100	61
9	CuI (20)	bpy (20)	1,4-Dioxano	24	100	46
10	CuI (20)	1,10-Phen (20)	DMSO	24	100	65
11	CuI (20)	TMEDA (20)	DMSO	24	100	50
12	CuBr (20)	bpy (20)	DMSO	24	100	74
13	CuCl (20)	bpy (20)	DMSO	24	100	48
14	Cu(OAc) ₂ (20)	bpy (20)	DMSO	24	100	71

Reações realizadas usando benzoilacetonitrila **1a** (0.5 mmol), fenilidrazina **2a** (0.75 mmol) e disseleneto de difenila **3a** (0.5 mmol) em 1 mL de solvente. ^b As reações foram monitoradas por CCD até o consumo dos materiais de partida. ^c Rendimento dos produtos isolados.

O produto obtido foi caracterizado por espectrometria de massas e espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN) de ¹H e ¹³C. Após a confirmação do produto obtido, foi realizada uma sistematização da reação para estudar o comportamento da metodologia frente a outros materiais de partida contendo diferentes grupos reacionais, tais como grupos volumosos, grupos retiradores de elétrons e grupos doadores de elétrons. Os resultados obtidos encontram-se descritos na Tabela 2.

Tabela 2: Sistematização da metodologia para a síntese de aminopirazóis funcionalizados com um grupo orgânico de selênio.

 5a (74%)	 5b (50%)	 5c (47%)
 5d (61%)	 5e (26%)	 5f (50%)
 5g (25%)	 5h (19%)	 5i (36%)

Até o momento foram avaliadas a influência de substituintes ligados diretamente ao anel aromático das acetonitrilas **1** e das arilidrazinas **2** onde foram observados a obtenção de rendimentos considerados de moderados a bons. É importante ressaltar que a presença de grupos retiradores de elétrons ligados ao anel aromático da acetonitrila favorece o processo reacional quando comparados a grupo doadores de elétrons. Entretanto, quando analisados os substituintes presentes no anel aromático da arilidrazina, observam-se melhores resultados quando há grupos doadores de elétrons ligados diretamente ao anel aromático, quando comparados a grupos retiradores de elétrons.

4. CONCLUSÕES

Em face do que foi exposto anteriormente neste trabalho, pode-se concluir que até o momento, por meio desta metodologia, foi possível sintetizar aminopirazóis funcionalizados com um grupo orgânico de selênio, onde resultados promissores foram obtidos até o presente momento. Cabe-se ressaltar ainda que esta síntese foi estendida a diversos substratos, os quais contém tanto grupos retiradores quanto doadores de elétrons, utilizando um método simples e eficiente catalisado por iodeto de cobre e bipyridina.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

OLIVEIRA, D. H. et al. Direct Synthesis of 4-Organyselanylpyrazoles by Copper-Catalyzed One-Pot Cyclocondensation and C—H Bond Selenylation Reactions. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 357, n. 18, p. 4041–4049, 2015.

EICHER, T.; HAUPTMANN, S. The chemistry of heterocycles: reactions, syntheses, and applications. Stuttgart, New York: **George Thieme**. p. 180-184. 1995.

VICTORIA, F. N. et al. Further analysis of the antimicrobial activity of α -phenylseleno citronellal and α -phenylseleno citronellol. **Food Control**, v. 23, n. 1, p. 95–99, 2012.

FAGHFURI, E. et al. Dose-Response Relationship Study of Selenium Nanoparticles as an Immunostimulatory Agent in Cancer-bearing Mice. **Archives of Medical Research** v. 46, p 31-37, 2015.

DIAS, D. et al. Recent Advances on the Green Synthesis and Antioxidant Activities of Pyrazoles. **Mini-Reviews in Medicinal Chemistry**, v. 14, n. 13, p. 1078-1092, 2014.