

SÍNTESE DE 1,3,5-TRIARIL-4-(ORGANOSSELANIL)-1H-PIRAZÓIS

JÉSSICA PATRÍCIA SEIDEL¹; DANIELA HARTWIG DE OLIVEIRA²; RICARDO
FREDERICO SCHUMACHER³; RAQUEL GUIMARÃES JACOB^{4*}

¹Universidade Federal de Pelotas - UFPEL – jessica-seidel@hotmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – UFPEL – dani.hartwig@gmail.com

³Universidade Federal de Pelotas - UFPEL – ricardo.schumacher@ufpel.edu.br

⁴Universidade Federal de Pelotas - UFPEL – raquelgjacob@yahoo.com.br

1. INTRODUÇÃO

Os compostos heterocíclicos aromáticos são uma classe de compostos orgânicos amplamente estudados, pois costumam apresentar diferentes potenciais biológicos, como por exemplo, antifúngico e bactericida. Desta forma, são amplamente utilizados na indústria agroquímica e farmacêutica (SMITH; MARCH, 2007).

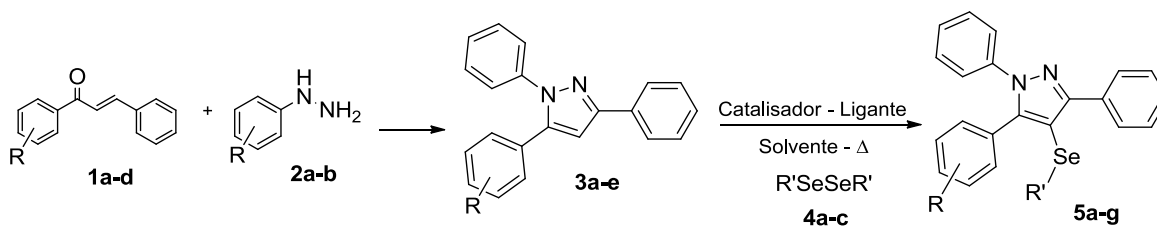
Um exemplo desta classe de compostos são os pirazóis, os quais são caracterizados por apresentar um anel aromático constituído por cinco membros, três átomos de carbono e dois átomos de nitrogênio em posições adjacentes. Esta classe de moléculas tem seu potencial biológico bem descrito na literatura, onde lhe são atribuídas propriedades analgésica, antipirética e anti-inflamatória. Aliado a isso, na indústria agroquímica, essas substâncias são empregadas como herbicidas (BEKHIT; ALBDEL AZIEM, 2004).

Outra classe de compostos orgânicos que é amplamente estudada, de acordo com a literatura, são os organocalcogênios, os quais apresentam em sua estrutura átomos de Se, Te ou S. Estes compostos passaram a se destacar devido à diversidade de reações seletivas e também em função das propriedades farmacológicas e toxicológicas que apresentam (VICTORIA et al., 2012), fazendo com que muitos químicos se dedicassem a este campo de pesquisa. Nesse sentido, nosso grupo de pesquisa, tem se destacado por sintetizar compostos heterocíclicos contendo átomos de calcogênio em sua estrutura, buscando assim avaliar se ocorre um acréscimo no potencial biológico destes compostos.

Nesse contexto, a presença do grupo organocalcogênio no anel pirazólico, poderá conferir ou potencializar suas atividades biológicas, entretanto, até pouco tempo não havia relatos na literatura sobre a síntese de pirazóis contendo grupos organocalcogênios. Portanto, este projeto tem como objetivo desenvolver uma metodologia sintética utilizando a catálise organometálica, para sintetizar 1,3,5-triarilpirazóis funcionalizados com grupos organocalcogênio na posição C-4 do núcleo pirazólico, baseando-se em outros trabalhos do grupo de pesquisa LASOL (OLIVEIRA et al., 2015), e posteriormente avaliar o potencial biológico desta classe de moléculas.

2. METODOLOGIA

Os reagentes **1a-d** e **4a-c** utilizados no desenvolvimento deste trabalho foram sintetizados em nosso laboratório de acordo com metodologias já descritas na literatura (PERIN et al., 2013), e os reagentes **2a-b** foram obtidos de fonte comercial.



Equação 1: Síntese dos 1,3,5-triaril-4-(organosselanil)-1*H*-pirazóis **5a-g**.

Para sintetizar os 1,3,5-triaril-4-(organosselanil)-1*H*-pirazóis **5a-g**, primeiramente adicionou-se em um balão reacional de duas bocas a fenilidrazina (**2a-b**, 0,6 mmol), o ácido acético como solvente (3 mL) e a chalcona (**1a-d**, 0,5 mmol). O sistema reacional foi colocado sob agitação magnética e aquecido à temperatura de refluxo, e mantido assim até a formação do intermediário (**3a-e**), num tempo de aproximadamente 3 horas. Posteriormente, foram adicionados o sal de cobre (10 mol%) como catalisador, o ligante (10 mol%) e o disseleneto de diorganoila (**4a-c**, 0,3 mmol). O progresso da reação foi acompanhado por cromatografia em camada delgada (CCD) até a formação do produto (**5a-g**).

A extração da mistura reacional foi realizada utilizando acetato de etila (3x75 mL) como solvente, e a purificação dos pirazóis **5a-g** foi realizada por cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando como eluente uma solução contendo 98% de hexano e 2% de acetato de etila. Foi possível obter os respectivos produtos com rendimentos que variaram de 68 a 77%.

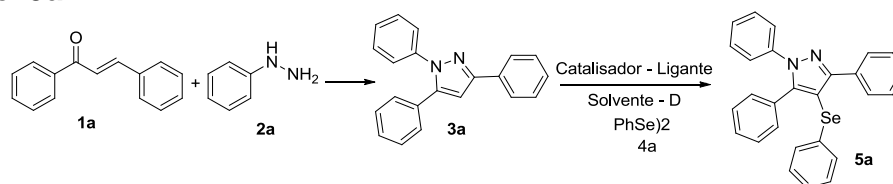
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A primeira etapa do desenvolvimento do trabalho aqui exposto consistiu em um estudo de otimização para avaliar a melhor condição reacional para a síntese do 1,3,5-trifenil-4-(fenilselanil)-1*H*-pirazol **5a**, conforme resultados apresentados na Tabela 1.

A mistura reacional foi avaliada de acordo com alguns parâmetros, dentre os quais se destaca o uso de diferentes solventes e catalisadores. Inicialmente, reagiu-se a chalcona **1a** (0,5 mmol) com a fenilidrazina **2a** (0,6 mmol) e disseleneto de difenila **4a** (0,3 mmol) em 3 mL de ácido acético como solvente a temperatura de refluxo. Foi utilizado um sistema catalítico constituído por brometo de cobre (CuBr) 10 mol% e bipyridina 10 mol%, num tempo reacional de 24 horas (Tabela 1, linha 1), obtendo-se o respectivo produto **5a** com um rendimento de 72%. Na sequência, foi avaliada a utilização de outros solventes no meio reacional (Tabela 1, linhas 2 - 4). Entretanto, utilizando glicerol ou uma mistura de ácido acético com água 1:1, foi observada apenas a formação do intermediário cíclico **3a**, sem adição do grupo organocalcogênio. Além disso, quando utilizado DMSO como solvente, observou-se apenas a formação de traços do respectivo produto **5a**.

Posteriormente, foi avaliada a influência da utilização de outros sais de cobre com estados de oxidação Cu^{+1} e Cu^{+2} (Tabela 1, linhas 5-7), porém não foram observados resultados mais expressivos quando comparado ao uso do brometo de cobre como catalisador, no entanto, bons resultados foram observados quando utilizado iodeto ou sulfato de cobre. A reação também foi avaliada com um maior tempo reacional (Tabela 1, linha 8), onde se observou o aumento do rendimento para 77%. Desta forma, manteve-se o tempo ideal de 48h para os demais ensaios. Na linha 9 da Tabela 1 é possível observar que quando a reação é realizada sob atmosfera inerte de nitrogênio ocorre um decréscimo no rendimento.

Tabela 1. Estudo de otimização para a obtenção do 1,3,5-trifenil-4-(fenilselani)-1*H*-pirazol **5a**.



Linha	Catalisador	Ligante	Solvente	Tempo (h) ^b	Temp. (°C)	Rendimento (%) ^c
1	CuBr	Bipiridina	Ácido acético	24	Refluxo	72
2	CuBr	Bibiridina	DMSO	24	110	Traços
3	CuBr	Bipiridina	Glicerol	24	110	-
4	CuBr	Bipiridina	Ácido Acético/Água	24	Refluxo	-
5	CuCl	Bipiridina	Ácido acético	24	Refluxo	63
6	CuI	Bipiridina	Ácido acético	48	Refluxo	68
7	CuSO ₄	Bipiridina	Ácido acético	24	Refluxo	67
8	CuBr	Bipiridina	Ácido acético	48	Refluxo	77
9 ^d	CuBr	Bipiridina	Ácido acético	48	Refluxo	47

a) Reações realizadas usando a chalcona **1a** (0.5 mmol), fenilidrazina **2a** (0.6 mmol) e disseleneto de difenila **3a** (0,3 mmol) em 3 mL de solvente e um sistema catalítico composto por 10 mol% de sal de cobre e 10 mol% de bipiridina como ligante.

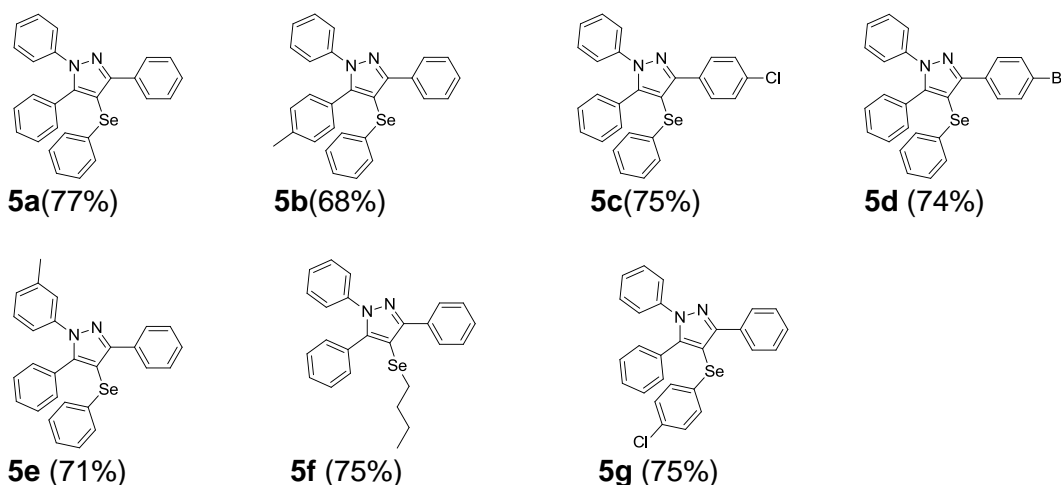
b) As reações foram monitoradas por CCD até o consumo dos materiais de partida. c) Rendimento dos produtos isolados.

d) Reação realizada sob atmosfera de nitrogênio.

Após finalizado o estudo de otimização da reação, concluiu-se que a melhor condição está apresentada na linha 8 da Tabela 1. O produto **5a** obtido foi analisado e caracterizado por cromatografia em fase gasosa acoplada ao espectrômetro de massas, bem como por espectroscopia de ressonância magnética nuclear de ¹H e ¹³C.

A metodologia proposta foi estendida a uma sistematização do processo reacional para estudar o uso de materiais de partida contendo grupos retiradores e doadores de elétrons. Os resultados e os produtos obtidos a partir desta sistematização estão apresentados na figura a seguir.

Figura 1: Representação dos 1,3,5-triaril-4-(organosselani)-1*H*-pirazóis **5a-g** sintetizados.



4. CONCLUSÕES

A partir dos resultados expostos anteriormente nesse trabalho, conclui-se que foi possível sintetizar uma nova classe de moléculas, os 1,3,5-triaril-4-(organosselanil)-1*H*-pirazóis **5a-g**. Foi possível avaliar diferentes condições reacionais e a influência de diversos substituintes presentes nos materiais de partida. É importante ressaltar que este trabalho ainda está em fase de desenvolvimento, e que a metodologia desenvolvida será expandida a outros substratos para avaliar a versatilidade e as limitações da metodologia proposta.

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BEKHIT, A. A.; ALBDEL AZIEM, T. Design, synthesis and biological evaluation of some pyrazole derivatives as anti-inflammatory agents. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, Alexandria, v.12, n.8, p.1935-1945, 2004.

Oliveira, D. H.; Aquino, T. B.; Nascimento, J. E. R.; Perin, G.; Jacob, R. G.; Alves, D. Direct Synthesis of 4-Organylselanylpyrazoles by CopperCatalyzed One-Pot Cyclocondensation and C-H Bond Selenylation Reactions. **Advanced Synthesis and Catalysis**, Pelotas, v. 357, n.18, p. 4041-4049, 2015.

PERIN, G.; et al. Synthesis of β -Aryl- β -sulfanyl Ketones by a Sequential One-Pot Reaction Using KF/Al₂O₃ in Glycerol. **Synthetic Communications**, Pelotas, v. 44, n.1, p. 49-58, 2014.

SMITH, M. B.; MARCH, J. **March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure**. Hoboken, N.J: John Wiley & Sons, 2007.

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