

SÍNTESE DE PIRAZÓIS CONTENDO UM GRUPO ORGÂNICO DE SELÊNIO A PARTIR DO USO DO OXONE COMO AGENTE OXIDANTE

JÉSSICA PATRÍCIA SEIDEL¹; DANIELA HARTWIG DE OLIVEIRA²; JOSÉ EDMILSON RIBEIRO DO NASCIMENTO³; THIAGO JACOBSEN PEGLOW⁴; EDER JOÃO LENARDÃO⁵; RAQUEL GUIMARÃES JACOB⁶

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

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

³Universidade Federal de Pelotas - UFPEL – jedmilsonrn@gmail.com

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

⁵Universidade Federal de Pelotas - UFPEL – elenardao@uol.com.br

⁶Universidade Federal de Pelotas - UFPEL – raquelgjacob@yahoo.com.br

1. INTRODUÇÃO

Os compostos heterocíclicos são aqueles que apresentam em seu anel pelo menos um átomo diferente de carbono. Esses compostos são amplamente estudados por apresentarem diversas aplicações, tais como na indústria agroquímica e farmacêutica, devido aos diferentes potenciais biológicos a que lhe são atribuídos (Carey, 2011).

Nesse contexto, os pirazóis destacam-se como uma classe de moléculas orgânicas pertencentes aos compostos heterocíclicos, 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. São atribuídas a esta classe de moléculas um número expressivo de propriedades farmacológicas, dentre as quais destacam-se a ação analgésica, antipirética e anti-inflamatória, por exemplo. Devido a isso, seu núcleo base está presente na estrutura de alguns medicamentos importantes, como o celecoxib e o metamizol. É importante salientar também que estes compostos são empregados na indústria agroquímica como herbicidas. (Oliveira, 2015).

Outra classe de compostos orgânicos já consolidada na literatura, devido à sua diversidade de reações seletivas e também em função do seu potencial biológico, são os organocalcogênios, principalmente aqueles que apresentam em sua estrutura átomos de Se, Te ou S (Perin, 2015). Nesse sentido, nosso grupo de pesquisa, tem se destacado por sintetizar diversos compostos heterocíclicos contendo átomos de calcogênios em sua estrutura, buscando avaliar um possível acréscimo no potencial sintético e biológico destes novos compostos.

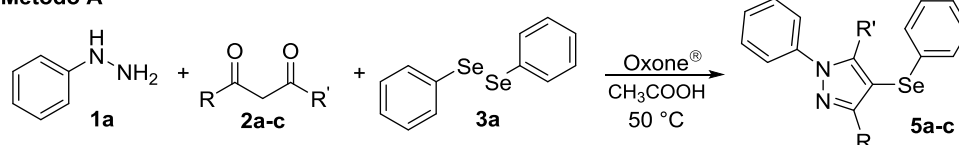
De acordo com a literatura, a síntese de pirazóis 4-substituídos com um grupo organocalcogênios já é descrita, no entanto a síntese destes compostos se dá a partir do uso da catalise de metais de transição. Atualmente, o estudo do agente oxidante comercial Oxone[®] em várias transformações orgânicas vem crescendo, uma vez que este é considerado viável economicamente, de fácil manuseio e ambientalmente amigável. Nesse sentido, seu uso busca diminuir o uso de catalisadores metálicos e a redução do tempo reacional de algumas sínteses orgânicas (Kupwade, 2017).

Considerando-se o que foi exposto anteriormente, o objetivo desse trabalho é desenvolver uma metodologia sintética mais verde, utilizando o Oxone[®] como agente oxidante, para sintetizar os pirazóis 4-substituídos com um grupo orgânico de selênio.

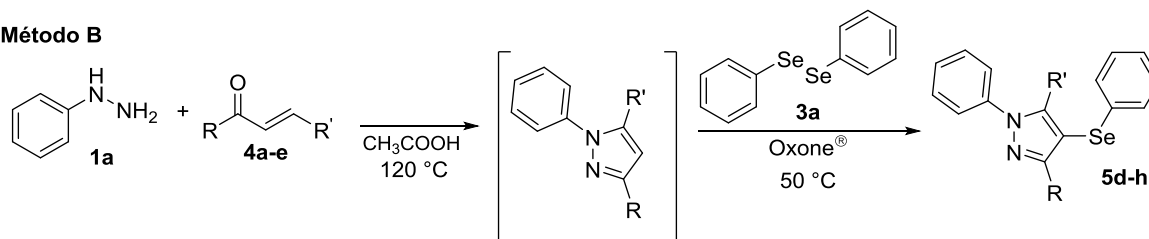
2. METODOLOGIA

Para sintetizar os pirazóis 4-substituídos com um grupo orgânico de selênio **5a-h** foram adicionados em um tubo reacional a fenilidrazina (**1a**, 0,25 mmol), o composto 1,3-dicarbonílico (**2a-c**, 0,25 mmol), o disseleneto de difenila (**3a**, 0,25 mmol) e o Oxone® (0,5 mmol) usando 1 mL de ácido acético como solvente. O sistema reacional foi colocado sob agitação magnética a uma temperatura de 50 °C até a formação dos respectivos produtos (Método A). Quando utilizada uma cetona α,β -insaturada (chalcona) em substituição ao composto 1,3-dicarbonílico, foi necessária uma adaptação a metodologia proposta. Nesse caso, inicialmente reagiu-se a fenilidrazina (**1a**, 0,25 mmol) com a chalcona (**4a-e**, 0,25 mmol) na presença de 1 mL de ácido acético como solvente a temperatura de 120 °C para a obtenção dos intermediários pirazolínicos num tempo reacional de 2 horas. Na sequência, após a formação do intermediário, a mistura reacional foi resfriada a 50 °C e foram adicionados ao meio o disseleneto de difenila (**3a**, 0,25 mmol) e o Oxone® (0,5 mmol) (Método B). O progresso das reações foi acompanhado por cromatografia em camada delgada (CCD) até a formação dos respectivos produtos. A mistura reacional foi extraída utilizando acetato de etila (3 x 25 mL) como solvente e os produtos **5a-h** foram purificados por cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando como eluente uma solução contendo 98% de hexano e 2% de acetato de etila.

Método A



Método B



Equação 1: Síntese de pirazóis 4-substituídos com um grupo orgânico de selênio.

3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Com o objetivo de encontrar a melhor condição reacional para a obtenção dos pirazóis contendo um grupo organocalcogênio, realizou-se inicialmente um estudo de otimização onde foram avaliadas a influência de diferentes parâmetros reacionais. Primeiramente, utilizou-se 0,25 mmol da fenilidrazina **1a**, 0,25 mmol da 2,4-pentanodiona **2a**, 0,125 mmol do disseleneto de difenila **3a** e 0,5 mmol de Oxone®, em 1 mL de acetonitrila como solvente. A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética a temperatura de 50 °C num tempo de 24 horas, obtendo-se o respectivo produto **5a** com 50% de rendimento. Em seguida, avaliou-se o uso de diferentes quantidades estequiométricas do **3a** (Tabela 1, linhas 2-3). Nesse caso, foi observado que quando utilizado um excesso de **3a** ocorre um acréscimo significativo no rendimento do respectivo produto. Cabe salientar que quando

usado dois equivalentes de **3a**, foi possível a obtenção do produto **5a** com 97% de rendimento em apenas 1 hora reacional (Tabela 1, linha 3).

Na sequência, foi avaliado o uso de quantidades equivalentes de **3a** e do agente oxidante (Tabela 1, linha 4). No entanto, foi observada uma drástica redução no rendimento de **5a** para apenas 54%. Dessa forma, manteve-se a razão de 1:2 desses reagentes, **3a** e Oxone[®], como ideal para esta síntese. A influência do uso de diferentes temperaturas no meio reacional (Tabela 1, linhas 5-6) também foi estudada. Entretanto, observou-se que quando a reação é procedida a temperatura ambiente ou de refluxo, melhores resultados não foram observados.

Por fim, realizou-se um estudo para identificar a influência do solvente no meio reacional (Tabela 1, linhas 7-10). Quando utilizado ácido acético como solvente (Tabela 1, linha 7), foi possível evidenciar a formação do produto **5a** com 98% de rendimento em apenas 30 minutos de reação. Entretanto, quando se utilizou outros solventes polares próticos como o etanol, água e PEG-400, melhores resultados não foram observados.

Tabela 1. Estudo de otimização para a obtenção dos pirazóis funcionalizados com selênio.

c1ccccc1NNH2 (**1a**) + CC(=O)CC(=O)C (**2a**) + c1ccc(cc1)Se(c2ccccc2)Se(c3ccccc3)c4ccccc4 (**3a**) $\xrightarrow[\text{Oxone}^{\text{®}}]{\text{Solvente, Temperatura}}$ Cc1c(cc2ccccc2n1)Se(c3ccccc3)c4ccccc4 (**5a**)

Linha	3 (mmol)	Oxone [®] (mmol)	Temp. (°C)	Tempo (h)	Solvente	Rend. (%) ^b
1	0,125	0,5	50	24,0	CH ₃ CN	50
2	0,188	0,5	50	24,0	CH ₃ CN	85
3	0,25	0,5	50	1,0	CH ₃ CN	97
4	0,25	0,25	50	1,0	CH ₃ CN	54
5	0,25	0,5	t.a.	2,0	CH ₃ CN	68
6	0,25	0,5	Refluxo	0,5	CH ₃ CN	85
7	0,25	0,5	50	0,5	CH ₃ COOH	98
8	0,25	0,5	50	1,0	EtOH	83
9	0,25	0,5	50	24,0	H ₂ O	40
10	0,25	0,5	50	2,0	PEG-400	71

^a A mistura do composto **1a** (0,25 mmol), composto **2a** (0,25 mmol), composto **3a** e oxone[®] foram adicionados em um tubo reacional juntamente com 1,0 mL de solvente. A reação permaneceu por agitação magnética em atmosfera aberta pelo tempo e temperatura indicados; ^b Rendimento isolado por coluna cromatográfica.

Após finalizado o estudo de otimização para a obtenção dos respectivos pirazóis funcionalizados com um grupo orgânico de selênio, concluiu-se que a melhor condição reacional está descrita na linha 7 da Tabela 1, onde utiliza-se ácido acético como solvente a temperatura de 50 °C. O produto **5a** obtido foi analisado e caracterizado por cromatografia gasosa acoplada ao espectrômetro de massas, bem como por análises de espectroscopia de ressonância magnética nuclear de ¹H e ¹³C.

A metodologia proposta foi estendida a uma sistematização para estudar, em um primeiro momento, a influência de reatividade do uso de diferentes compostos 1,3-dicarbonílicos, bem como o uso de cetonas α,β-insaturadas. Os resultados obtidos a partir desta sistematização estão descritos na Figura 1. É importante salientar que quando usadas cetonas α,β-insaturadas, foi necessária uma adaptação a metodologia proposta, onde ocorre a formação do intermediário

pirazolínicos no meio reacional, e na sequência são adicionados os demais reagentes, **3a** e Oxone®, conforme descrito no item 2.

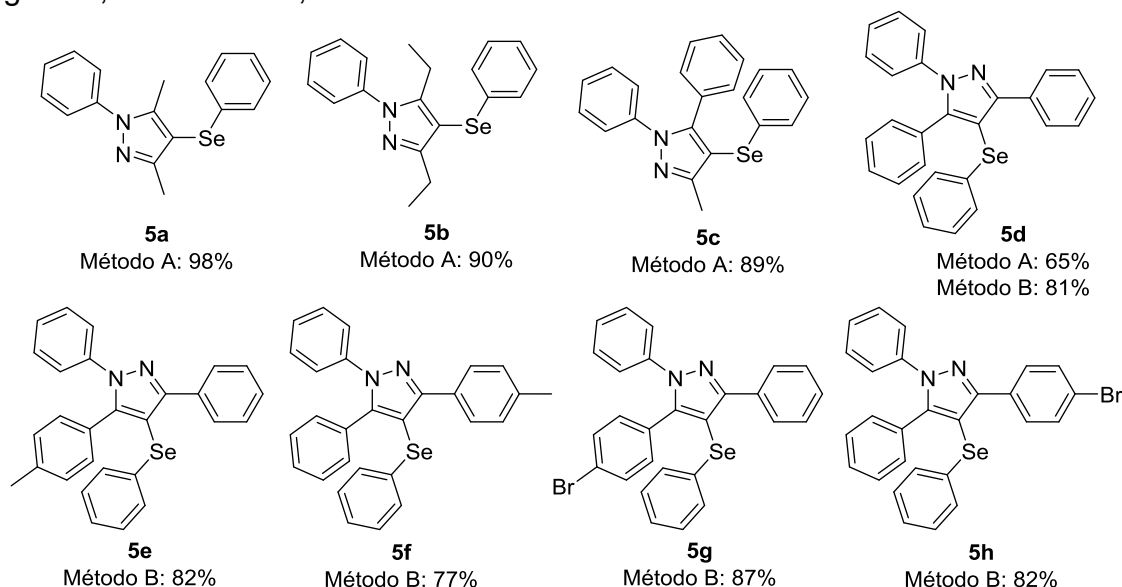


Figura 1: Pirazóis funcionalizados com um grupo orgânico de selênio.

4. CONCLUSÕES

A partir dos resultados expostos anteriormente neste trabalho, pode-se concluir que foi possível sintetizar diversos pirazóis funcionalizados com um grupo orgânico de selênio **5a-h** utilizando-se de uma metodologia simples e eficiente com um amplo escopo reacional até o presente momento. Foram avaliados diferentes parâmetros reacionais e a influência de diversos substituintes presentes nos compostos carbonílicos usados como 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.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- CAREY, A. F. **Química orgânica**. São Paulo, AMGH Editora Ltda., 2011.
- Oliveira, D. H.; Aquino, T. B.; Nascimento, J. E. R.; Perin, G.; Jacob, R. G.; Alves, D. Direct Synthesis of 4-Organylselanylpurazoles by CopperCatalyzed One-Pot Cyclocondensation and C-H Bond Selenylation Reactions. **Advanced Synthesis and Catalysis**, Pelotas, v. 357, p. 4041-4049, 2015.
- PERIN, G.; et al. Synthesis of Organochalcogen Compounds using Non-Conventional Reaction Media. **Chemistry Select**, Pelotas, v. 2, p. 205-258.
- Kupwade, V. R.; et al. Catalyst-free oxidation of sulfides to sulfoxides and diethylamine catalyzes oxidation of sulfides to sulfones using Oxone as an oxidant. **Research on Chemical Intermediates**, Colhapur, v. 43, p. 1-14, 2017.