

SÍNTESE MULTICOMPONENTE DE 5-AMINO-1,3-DIARIL-4-(ARILSELANIL)-1-*H*-PIRAZÓIS CATALISADOS POR IODO MOLECULAR

MARIA ROSA BELTRAME PONTEL¹; CAMILA SIMÕES PIRES²; DANIELA HARTWIG DE OLIVEIRA³; RICARDO FREDERICO SCHUMACHER⁴; RAQUEL GUIMARÃES JACOB⁵

¹Universidade Federal de Pelotas - UFPEL – mrosapontel@gmail.com

²Universidade Federal de Pelotas - UFPEL – simoespirescamila@gmail.com

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

⁴Universidade Federal de Santa Maria - UFSM - schumacherf@hotmail.com

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

1. INTRODUÇÃO

Os pirazóis são uma classe de compostos orgânicos pertencentes aos compostos heterociclos nitrogenados, os quais tem grande aplicabilidade nas indústrias agroquímicas e farmacêuticas. São caracterizados por apresentar um anel aromático composto por cinco membros, três átomos de carbono e dois átomos de nitrogênio em posições adjacentes. Estas moléculas vêm despertando grande interesse ao longo dos anos, devido ao seu potencial sintético e biológico. Alguns pirazóis substituídos constituem o núcleo estrutural de medicamentos comerciais de grande importância, onde pode-se citar como exemplo o celecoxibe, metamizol e o zaleplon (NASCIMENTO et al., 2015).

Estes compostos heterocíclicos podem ser obtidos por diversas rotas sintéticas. Entretanto, as mais comuns são a partir de reações de ciclocondensação entre um composto 1,3-dicarbonílico com hidrazinas, ou então a partir de reações de cicloadição 1,3-dipolar utilizando como substrato alcenos ou alcinos, aldeídos ou cetonas insaturadas e hidrazinas (OLIVEIRA et al., 2015).

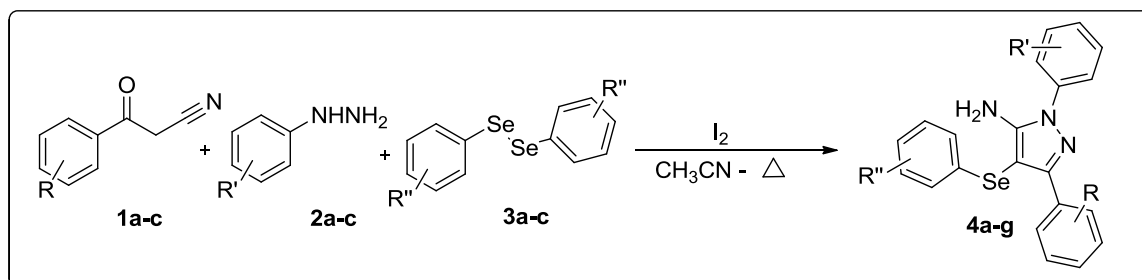
Outra classe de compostos que merece destaque no meio acadêmico são os organocalcogênicos. Estes são moléculas orgânicas que apresentam em sua estrutura átomos de O, S, Se ou Te. Destacam-se devido a seletividade de suas reações, os quais podem ser amplamente utilizados como reagentes ou intermediários sintéticos. O estudo de suas propriedades farmacológicas e toxicológicas também encontra-se bem elucidado, os quais apresentam um grande potencial de aplicação para a indústria farmacêutica (PERIN et al., 2016).

Tendo em vista a importância do desenvolvimento de novas moléculas bioativas, o objetivo deste trabalho é sintetizar um aminopirazol funcionalizado com um grupo organocalcogênio, buscando aliar as características apresentadas por ambas classes de moléculas. Para isto foi realizado primeiramente um estudo através de uma reação multicomponente entre benzoilacetoneitrilas, arilidrazinas e disselenetos de diorganoíla, utilizando um sistema catalítico composto por iodo molecular e acetonitrila como solvente, visando assim a obtenção dos respectivos 5-amino-4-arilselani-1-*H*-pirazóis.

2. METODOLOGIA

Para a síntese dos 5-amino-1,3-diaril-4-(arilselanil)-1-*H*-pirazóis **4a-g** foram adicionados ao frasco reacional a arilidrazina (**2a-c**, 0,75 mmol), 3 mL de acetonitrila como solvente, a benzoilacetoneitrila (**1a-c**, 0,5 mmol), iodo molecular (50 mol %) e o disseleneto de diorganoíla (**3a-c**, 0,5 mmol). A mistura reacional foi colocada sob agitação magnética e aquecida a temperatura de refluxo durante 48 horas. O progresso da reação foi acompanhado por cromatografia em camada

delgada (CCD) até o total consumo dos materiais de partida. Os produtos foram purificados por cromatografia em coluna de sílica gel, sendo utilizado como eluente uma solução contendo 95% de hexano e 5% de acetato de etila.



Equação 1: Síntese dos 5-amino-1,3-diaril-4-(arilselanil)-1H-pirazol **4a-g**.

3, RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com o intuito de avaliar a melhor condição reacional para a obtenção dos respectivos 5-amino-1,3-diaril-4-(arilselanil)-1H-pirazóis, foi realizado um estudo de otimização. Para isto, foram avaliados alguns parâmetros reacionais, tais como a influência do solvente, temperatura e tempo reacional, conforme descrito na Tabela 1.

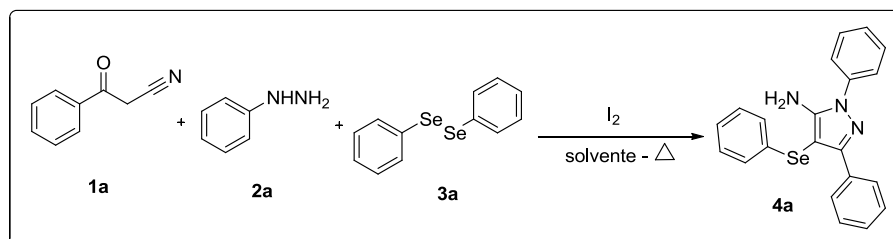
Primeiramente, reagiu-se a benzoilacetoneitrila (**1a**; 0,5 mmol) com a fenilidrazina (**2a**; 0,75 mmol) e disseleneto de difenila (**3a**; 0,5 mmol) em 3 mL de acetonitrila como solvente sob temperatura de refluxo. A reação foi procedida utilizando-se um sistema catalítico composto por iodo molecular (50 mol%), durante o tempo de 48 horas, onde obteve-se o referente produto **4a** com rendimento de 96%.

Na sequência, foram avaliados o uso de outros solventes no meio reacional (Tabela 1, linhas 2-4). Entretanto, pode-se observar que com a utilização de um solvente apolar, o tolueno (Tabela 1, linha 2), não houve formação do respectivo produto. Quando considerado o uso de outros solventes polares apróticos, como a dimetilformamida (DMF) e 1,4-dioxano, os rendimentos obtidos não foram superiores ao uso de acetonitrila como solvente. Dessa forma, foi fixada a acetonitrila como solvente para esta reação.

O uso de uma menor temperatura reacional também foi avaliado (Tabela 1, linha 5), entretanto não foi observado a formação do produto desejado. Na sequência, diferentes tempos reacionais também foram testados (Tabela 1, linhas 6 e 7). Entretanto, observou-se um decréscimo significativo no rendimento dos respectivos produtos. Nesse sentido, fixou-se o tempo reacional de 48 horas como ideal. Por fim, avaliou-se a possibilidade da utilização de outra fonte de energia no meio reacional, o ultrassom. No entanto, após um período de duas horas observou-se apenas a formação de 47% do respectivo produto **4a**.

Após o estudo de otimização, pode-se concluir que a melhor condição reacional está descrita na linha 1 da Tabela 1, onde utiliza-se benzoilacetoneitrila (**1a**; 0,5 mmol), fenilidrazina (**2a**; 0,75 mmol) e disseleneto de difenila (**3a**; 0,5 mmol) em 3 mL de acetonitrila como solvente e um sistema catalítico composto por iodo molecular (50 mol%) sob agitação magnética constant a temperatura de refluxo num período de 48 horas.

Tabela 1. Estudo de otimização para a obtenção do 5-amino-1,3-difenil-4-(fenilselanyl)-1*H*-pirazol **4a**.^a



Linha	Solvente	Temperatura (°C)	Tempo (h) ^b	Rendimento(%) ^c
1	ACETONITRILA	Refluxo	48	96
2	TOLUENO	80	48	-
3	DMF	80	48	16
4	1,4-DIOXANO	80	48	55
5	ACETONITRILA	60	48	-
6	ACETONITRILA	refluxo	12	14
7	ACETONITRILA	refluxo	36	18
8 ^d	ACETONITRILA)))	2	47

a) Reações realizadas usando benzoilacetoneitrila **1a** (0.5 mmol), fenilidrazina **2a** (0.75 mmol) e disseleneto de difenila **3a** (0.5 mmol) em 3 mL de solvente e um sistema catalítico composto por 50 mol% de iodo molecular. b) As reações foram monitoradas por CCD até o consumo dos materiais de partida. c) Rendimento dos produtos isolados. d) Reação realizada sob ultrassom.

Após o processo de otimização, o escopo reacional foi estendido para outros substratos orgânicos com o objetivo de se avaliar a abrangência da metodologia proposta, bem como obter diferentes pirazóis funcionalizados, contendo grupos orgânicos retiradores e doadores de elétrons. Os resultados obtidos a partir dessa sistematização estão representados na Figura 1, onde pode-se evidenciar a obtenção dos respectivos produtos com rendimentos considerados de bons a excelentes.

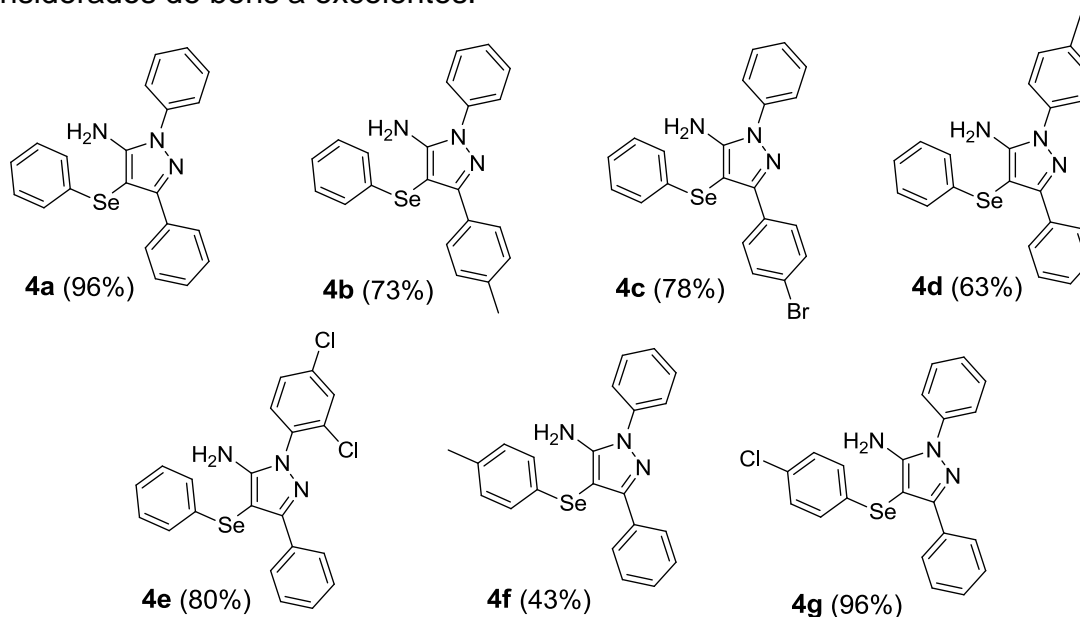


Figura 1: 5-Amino-1,3-diaril-4-(arilselanyl)-1*H*-pirazóis **4a-g** sintetizados.

É importante salientar que os produtos **4a-g** obtidos foram analisados e caracterizados por cromatografia em fase gasosa acoplada ao espectrômetro de

massas, bem como por análises de espectroscopia de ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C .

4. CONCLUSÕES

Através dos resultados obtidos durante este trabalho, conclui-se que foi possível sintetizar, a partir de uma metodologia livre de metais de transição, uma nova classe de moléculas, os 5-amino-1,3-diaril-4-(organosselanil)-1*H*-pirazóis **4a-g** com bons rendimentos. Além disso, foi possível expandir a metodologia para diferentes grupos substituintes presentes nos materiais de partida, onde a metodologia mostrou-se eficiente. Deve-se destacar também, que esta metodologia será expandida a outros substratos com o objetivo de se obter maiores informações sobre suas limitações e variabilidades, bem como estudar uma possível aplicação sintética para estes compostos.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Nascimento, J. E. R.; Oliveira, D. H.; Abib, P. B.; Alves, D.; Perin, G.; Jacob, R. G. Synthesis of 4-Arylselanylpyrazoles Through Cyclocondensation Reaction Using Glycerol as Solvent. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, Pelotas, v. 26, n. 8, p.1533-1541, 2015.

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.; Alves, D.; Jacob, R.G.; Barcellos, A. M.; Soares, L. K.; Lenardão, E. J.. Synthesis of Organochalcogen Compounds using Non-Conventional Reaction Media. **ChemistrySelect**, Pelotas, v. 1, p. 205-258, 2016.