

## Oxone® promovendo a ciclização de $\alpha,\beta$ -alquinil-hidrazonas: Síntese e estudo mecanístico

DANIELA HEIDEMANN MAILAHN<sup>1</sup>; PATRICK CARVALHO NOBRE<sup>2</sup>; MÁRCIO SANTOS SILVA<sup>3</sup>; GELSON PERIN<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal de Pelotas – [dani-hm@hotmail.com](mailto:dani-hm@hotmail.com)

<sup>2</sup>Universidade Federal de Pelotas – [patricknobre92@gmail.com](mailto:patricknobre92@gmail.com)

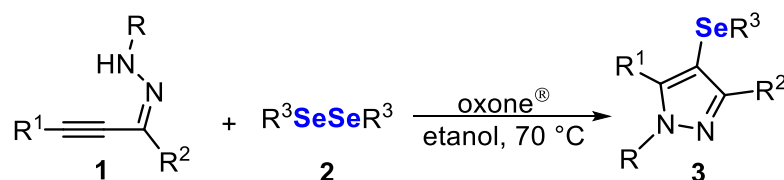
<sup>3</sup>Universidade Federal de Pelotas – [silva.ms@ufpel.edu.br](mailto:silva.ms@ufpel.edu.br)

<sup>4</sup>Universidade Federal de Pelotas – [gelson\\_perin@ufpel.edu.br](mailto:gelson_perin@ufpel.edu.br)

### 1. INTRODUÇÃO

As reações de ciclização constituem uma importante ferramenta para a obtenção de compostos heterocíclicos. Usualmente, tais estratégias fazem o uso de metais de transição ou espécies eletrofílicas halogenadas (GODOI et al., 2011). Entre os compostos heterocíclicos que podem ser obtidos através de reações de ciclização, podemos destacar o núcleo pirazólico. Este núcleo apresenta importantes aplicações em química de materiais (TU et al., 2014) mas principalmente são relatados estudos sobre suas propriedades biológicas tais como, atividade analgésica (LAN et al., 1999), antibacteriana (HAQUE et al., 2002) e antidepressiva (MOORE et al., 1999). Por outro lado, os compostos organocalcogênicos vêm sendo amplamente estudados devido a sua versatilidade em síntese orgânica (COMASSETO et al., 2009) e principalmente por suas interessantes atividades biológicas (NOBRE et al., 2014). Entretanto, as metodologias sintéticas para obtenção de compostos heterocíclicos funcionalizados com organocalcogênicos, geralmente, fazem uso de catalise por metais de transição e condições reacionais nocivas tanto para o homem quanto para o meio ambiente.

Assim, a busca por novas metodologias eficientes em condições brandas continua sendo um desafio na obtenção de compostos heterocíclicos contendo átomos de selênio, enxofre e telúrio. Nesse contexto, podemos citar o uso do oxone®, que é comercializado sob a forma de um sal triplo ( $2\text{KHSO}_5 \cdot \text{KHSO}_4 \cdot \text{K}_2\text{SO}_4$ ), sendo um sólido branco cristalino, que tem como vantagem seu fácil manuseio, não ser tóxico, ser solúvel em água e principalmente estável e de baixo custo (HUSSAIN et al., 2013). Diante disso, nosso grupo de pesquisa vem explorando a utilização deste composto na síntese de organocalcogênicos (PERIN et al., 2018; PERIN et al., 2018). Com base no que foi exposto, realizamos um estudo da reação de ciclização de  $\alpha,\beta$ -alquinil-hidrazonas **1** e disselenetos de diorganoíla **2**, utilizando oxone® para a obtenção dos pirazóis **3** (Esquema 1).



R = arila R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = arila ou alquila

Esquema 1

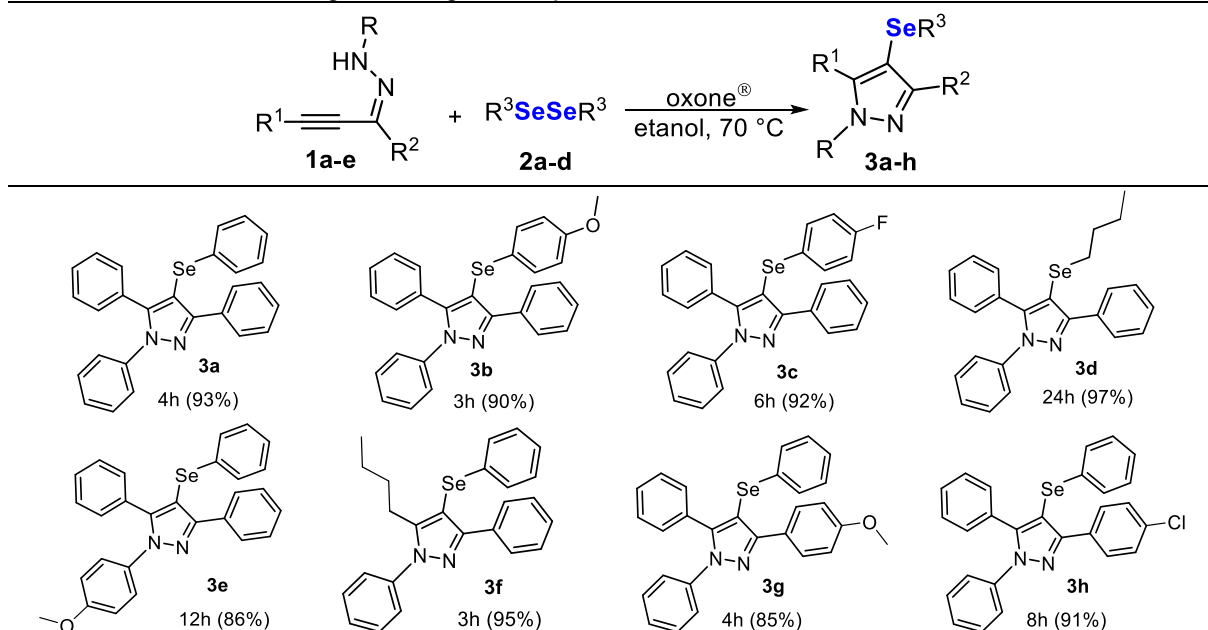
## 2. METODOLOGIA

Em um balão de 25 mL foi adicionado  $\alpha,\beta$ -alquinil-hidrazona **1** (0,25 mmol), disseleneto de diorganoíla **2** (0,15 mmol) e etanol (2,0 mL), em seguida deixou-se o sistema reacional sob agitação magnética a temperatura ambiente. Posteriormente, foi adicionado oxone® (0,046 g; 0,15 mmol) e elevou-se a temperatura para 70 °C. A reação foi acompanhada por CCD, após o tempo indicado na Tabela 1, foi adicionado água destilada (5,0 mL) e o produto foi extraído com acetato de etila (3x 5 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro, o solvente foi removido sob pressão reduzida. A mistura bruta foi purificada por coluna cromatográfica em sílica gel utilizando uma mistura de hexano/acetato de etila (98:2) como eluente.

## 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Inicialmente foi realizado um estudo para determinar a otimização reacional para a obtenção de 4-organilcalcogenil-1*H*-pirazóis **3**. Para isso, foi avaliada a influência da temperatura, a quantidade dos materiais de partida e oxone® a serem utilizados, bem como o melhor solvente para esta reação. Após um longo estudo, foi determinado como melhor condição reacional a utilização de 0,250 mmol da  $\alpha,\beta$ -alquinil-hidrazona **1**, 0,150 mmol do disseleneto de diorganoíla **2a**, 0,150 mmol de oxone® em etanol como solvente a temperatura de 70 °C e a atmosfera aberta. Após estes experimentos para a síntese do composto **3a**, a metodologia pré-estabelecida foi estendida a diferentes substratos, obtendo-se 8 produtos inéditos, bem como os exemplificados abaixo (Tabela 1).

**Tabela 1.** Síntese de 4-organilcalcogenil-1*H*-pirazóis **3a-h**.<sup>a</sup>

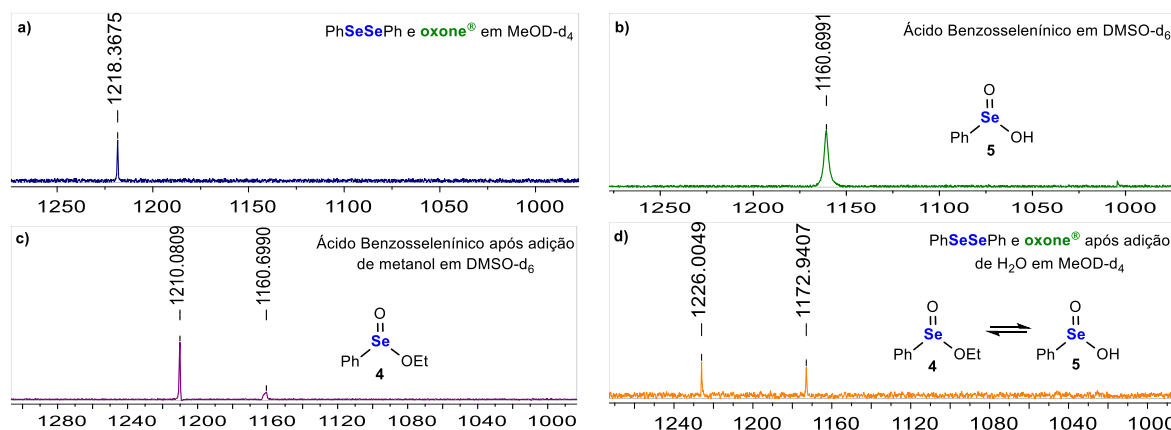


<sup>a</sup> Reação realizada utilizando **1** (0,250 mmol), **2** (0,150 mmol), oxone® (0,150 mmol) em etanol (2,0 mL) a 70 °C e atmosfera aberta.

Inicialmente, foi mantida a  $\alpha,\beta$ -alquinil-hidrazona **1a** e avaliada a influência de grupos retiradores e doadores de elétrons diretamente ligados ao anel aromático do disseleneto **2** (Tabela 1). De maneira geral a reação mostrou-se tolerante a tais grupos, uma vez que grupos retiradores de elétrons foi necessário um maior tempo reacional. Por sua vez, quando utilizado o disseleneto de dibutila, no qual o átomo de

selênio encontra-se ligado diretamente a um carbono  $sp^3$ , foi necessário um maior tempo reacional para a obtenção do respectivo produto **3d**. Posteriormente, foi mantido o disseleneto difenila **2a** e avaliada a influência de um grupo doador de elétrons ligado a  $\alpha,\beta$ -alquinil-hidrazona **1b**, no qual foi observado um bom rendimento quando utilizado o grupo metoxila na posição *para* do anel aromático, obtendo-se o pirazol **3e** em 86% de rendimento isolado, após 12 h de reação (Tabela 1). Também foi realizado um teste utilizando a  $\alpha,\beta$ -alquinil-hidrazona **1c** contendo um grupamento alifático em sua estrutura, e o respectivo pirazol **3f** foi obtido com 95% de rendimento isolado após 3 h de reação (Tabela 1). Por fim, testou-se novamente a influência de diferentes grupos ligados a  $\alpha,\beta$ -alquinil-hidrazona, porém agora substituídos na posição  $R^2$ , ao conter um grupo doador de elétrons ligado ao anel aromático do respectivo pirazol, obteve-se o produto **3g** com 85% de rendimento em apenas 4 h de reação e ao conter um grupo retirador de elétrons ligado na mesma posição, obteve-se o respectivos pirazol **3h** com 91% de rendimento após 8 h de reação.

Como mencionado anteriormente, nosso grupo de pesquisa tem descrito estudos eficientes da utilização de oxone® e compostos orgacalcogênicos. Visando elucidar o mecanismo envolvido na reação de ciclização de  $\alpha,\beta$ -alquinil-hidrazonas promovida por oxone® foram realizados experimentos de ressonância magnética nuclear de selênio-77 (RMN de  $^{77}\text{Se}$ ). Desta forma uma mistura de disseleneto de difenila **2a** e oxone®, foi agitada a 25 °C em  $\text{MeOD-}d_4$ , obtendo-se no espectro um sinal em 1218 ppm (Figura 1, espectro A) no qual, segundo a literatura (HENRIKSEN et al., 1998), esse sinal pode ser atribuído ao metilbenzosseleninato **4** (deslocamento químico da literatura = 1216 ppm). Entretanto, para confirmar esta hipótese, realizamos a análise de RMN de  $^{77}\text{Se}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ ) do benzenosselenínico **5**, e foi obtido um sinal em 1160 ppm (Figura 1, espectro B), que está de acordo com a literatura. Em seguida, foi adicionado metanol ao tubo e um novo sinal foi observado a 1210 ppm, correspondendo ao metilbenzenosseleninato **4** (Figura 1, espectro C). Por fim, água foi adicionado a uma solução de disseleneto de difenila e oxone® em  $\text{MeOD-}d_4$ , e após análise de RMN de  $^{77}\text{Se}$  foi observado um novo sinal em 1172 ppm, atribuído ao ácido benzosselenínico **5**. Este resultado demonstra a formação de um equilíbrio entre as espécies **4** e **5**, devido ao caráter nucleofílico da água e do metanol (Figura 1, espectro D). Estas análises nos permite concluir que quando realizada em  $\text{DMSO-}d_6$ , o ácido benzenosselenínico é a principal espécie na solução e a adição de metanol provoca uma reação de esterificação formando majoritariamente o metilbenzenosseleninato.



**Figura 1.** Experimentos de RMN de  $^{77}\text{Se}$ . Espectros: Azul (a): disseleneto de difenila **2a** e oxone® em  $\text{MeOD-}d_4$ ; Verde (b): ácido benzenosselenínico em  $\text{DMSO-}d_6$ ; Roxo (c): ácido benzenosselenínico após a adição de metanol em  $\text{DMSO-}d_6$ ; Laranja (d): disseleneto de difenila **2a** e oxone® após a adição de água em  $\text{MeOD-}d_4$ .

#### 4. CONCLUSÕES

Considerando os resultados obtidos podemos concluir que foi possível desenvolver uma nova metodologia para a formação de organosselenil-1*H*-pirazóis, utilizando etanol como solvente e oxone<sup>®</sup>, sendo os mesmos obtidos em bons rendimentos e em curtos tempos reacionais. Foi possível desenvolver um estudo mecanístico através de técnicas e análises de RMN de <sup>77</sup>Se. Cabe ressaltar que os estudos para confirmação do mecanismo ainda estão sendo realizados, afim de corroborar o presente estudo.

#### 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- COMASSETO, J. V.; GARIANI, R.; Biotransformations on organic selenides and tellurides: synthetic applications; **Tetrahedron**. 65, 8447-8459, 2009.
- GODOI, B.; SHUMACHER, R. F.; ZENI, G.; Synthesis of Heterocycles via Electrophilic Cyclization of Alkynes Containing Heteroatom; **Chem. Rev.** 111, 2937-2980, 2011.
- HAQUE, T. S.; TADESSE, S.; MARCINKEVICIENE, J.; ROGERS, M. J.; SIZEMORE, C.; KOPCHO, L. M.; AMSLER, K.; ECRET, L. D.; ZHAN, D. L.; HOBBS, F.; SLEE, A.; TRAINOR, G. L.; STERN, A. M.; COPELAND, R. A.; COMBS, A. P.; Parallel Synthesis of Potent, Pyrazole-Based Inhibitors of Helicobacter pylori Dihydroorotate Dehydrogenase; **J. Med. Chem.** 45, 4669-4678, 2002.
- HENRIKSEN, L.; STUHR-HANSEN, N.; Electrophilic organoselenium reagents; approaches to the synthon phenylselenenium ion (PhSe<sup>+</sup>); **Phosphorus Sulfur and Silicon**. 136, 175-190, 1998.
- HUSSAIN, H.; GREEN, I. R.; AHMED, I.; Journey Describing Applications of Oxone in Synthetic Chemistry; **Chem. Rev.** 113, 3329-3371, 2013.
- LAN, R.; LIU, Q.; FAN, P.; LIN, S.; FERNANDO, S. R.; MCCALLION, D.; PERTWEE, R.; MAKRIYANNIS, A.; Structure-Activity Relationships of Pyrazole Derivatives as Cannabinoid Receptor Antagonists; **J. Med. Chem.** 42, 769-776, 1999.
- MOORE, K. W.; BONNER, K.; JONES, E. A.; EMMS, F.; LEESON, P. D.; MARWOOD, R.; PATEL, S.; ROWLEY, M.; THOMAS, S.; CARLING, R. W.; 4-*N*-linked-heterocyclic piperidine derivatives with high affinity and selectivity for human dopamine D<sub>4</sub> receptors; **Bioorg. Med. Chem. Lett.** 9, 1285-1290, 1999.
- NOBRE, P. C.; BORGES, E. L.; SILVA, C. M.; CASARIL, A. M.; MARTINEZ, D. M.; LENARDÃO, E. J.; ALVES, D.; SAVEGNAGO, L.; PERIN, G.; Organochalcogen compounds from glycerol: synthesis of new antioxidants; **Bioorg. Med. Chem.** 22, 6242-6249, 2014.
- PERIN, G.; ARAUJO, D. R.; NOBRE, P. C.; LENARDÃO, E. J.; JACOB, R. G.; SILVA, M. S.; ROEHRS J. A.; Ultrasound-promoted Synthesis of 2-organoselanyl-naphthalenes using oxone<sup>®</sup> in aqueous medium as an oxidizing agente; **PeerJ**. 6, e4706, 2018.
- PERIN, G.; SANTONI, P.; BARCELLOS, A. M.; NOBRE, P. C.; JACOB, R. G.; LENARDÃO, E. J.; SANTI, C.; Selenomethoxylation of Alkenes Promoted by Oxone; **Eur. J. Org. Chem.** 1224-1229, 2018.
- TU, X.; HAO, W.; YE, Q.; WANG, S.; JIANG, B.; LI, G.; TU, S.; Four-Component Bicyclization Approaches to Skeletally Diverse Pyrazolo[3,4-*b*]pyridine Derivatives; **J. Org. Chem.** 79, 11110-11118, 2014.