

SÍNTESE DE 2-ARIL- E 2-ALQUILSELENOFENO[2,3-*b*]PIRIDINAS VIA REAÇÕES RADICALARES EM CASCATA UTILIZANDO *TERT*-BUTIL NITRITO

RICARDO HELLWIG BARTZ¹; THIAGO JACOBSEN PEGLOW²;
GELSON PERIN³

¹Universidade Federal de Pelotas – quimricardo20@gmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – thiago_lasol@yahoo.com.br

³Universidade Federal de Pelotas – gelson_perin@ufpel.edu.br

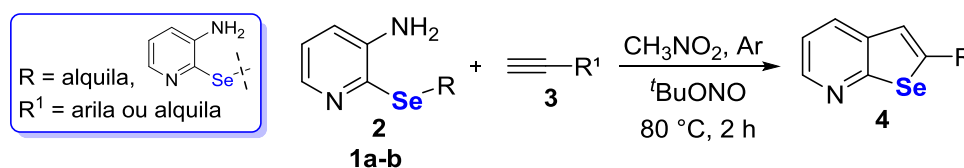
1. INTRODUÇÃO

Os compostos orgânicos contendo em sua estrutura átomos de selênio têm despertado grande interesse científico nos últimos anos, principalmente devido às diversas propriedades químicas e biológicas descritas (MIAO; 2018). O átomo de selênio também está presente no organismo sob a forma do aminoácido selenocisteína em várias enzimas ativas, como a enzima glutathione peroxidase (GPx), que em conjunto com seu cofator (GSH) catalisa a redução de vários peróxidos no organismo (LENARDÃO; 2018).

Paralelamente, outra classe de compostos que é bem relatada devido suas propriedades farmacológicas são os heterociclos (Časar; 2016). Essa classe de compostos apresenta uma estrutura cíclica contendo um ou mais átomos diferentes do carbono, como por exemplo, átomos de enxofre, nitrogênio, selênio ou oxigênio (RAPPOPORT; 2014). Dentre os compostos heterocíclicos, destacam-se os que possuem o núcleo do selenofeno e da piridina.

Os compostos com o núcleo selenofeno apresentam diversas propriedades biológicas já descritas, além de novos estudos relacionados à prevenção de doenças como o Alzheimer que vêm sendo realizados (Diakov; 2017). Além disso, também possuem aplicações na ciência de materiais, devido às suas propriedades eletrônicas (Diakov; 2017). Ainda, os compostos com o núcleo da piridina também vêm se destacando em estudos relacionados a atividades biológicas (LEWIS; 2017). Além disso, é o segundo núcleo mais presente em compostos farmacêuticos aprovados pela FDA e, o primeiro em relação aos grupos aromáticos (VITAKU; 2014).

Neste contexto, descrevemos neste trabalho a síntese de uma nova classe de 2-aril- ou 2 alquilselenofeno[2,3-*b*]piridinas **4**, a partir das 3-amino-2-selenilpiridinas **1** e **2**, diferentes alquinos terminais **3** e *tert*-butil nitrito (Esquema 1).



Esquema 1

2. METODOLOGIA

2.1. Síntese de 2-aril- ou 2-alquilselenofeno[2,3-*b*]piridinas **4**

Em um balão de duas bocas de 10,0 mL foi adicionado o composto **1** (0,25 mmol), ou o composto **2** (0,125 mmol), alquino (0,5 mmol) **3**, nitrometano (1,0 mL) como solvente e por fim o *tert*-butil nitrito (0,5 mmol). A reação foi mantida sob agitação magnética por 2 h sob atmosfera inerte de argônio a 80 °C. A reação foi recebida em água (25,0 mL) e o produto extraído com acetato de etila (3x 10,0 mL). A fase orgânica foi separada, seca com MgSO₄, filtrada e, o solvente evaporado sob

pressão reduzida. O produto **4** foi purificado por coluna cromatográfica de sílica gel utilizando como eluente hexano/acetato de etila (97:3).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para o desenvolvimento do trabalho, inicialmente foram sintetizados os materiais de partida **1a-b** e **2** de acordo com uma metodologia recentemente descrita por nosso grupo de pesquisa (PEGLOW; 2017). Assim, com base em um trabalho publicado por Zang e col. (ZANG; 2016), iniciou-se o estudo para determinar a melhor condição reacional para a síntese de 2-aryl- ou 2-alkylselenofeno[2,3-*b*]piridinas **4**, através de uma reação radicalar em cascata.

O primeiro teste reacional foi realizado utilizando o 3-amino-2-metilselenil piridina **1a** (0,25 mmol), fenilacetileno **3a** (0,75 mmol), nitrometano (1,0 mL) e o ^tBuONO (0,5 mmol), sob atmosfera inerte de argônio a 80 °C por 2 h. Após esse período foi possível verificar o consumo total do composto **1a** e o produto **4a** foi obtido em 27% de rendimento (Tabela 1, linha 1). No segundo teste, foi utilizado o 3-amino-2-butilselenil piridina **1b**, porém o rendimento obtido foi de apenas 23% (Tabela 1, linha 2). No entanto, quando a reação foi realizada com o disseleneto de bis(3-amino-2-piridina) **2a** (0,125 mmol), pode-se obter o produto **4a** com um rendimento satisfatório de 40% (Tabela 1, linha 3). Além disso, foi possível obter o coproduto 1,6-diazoselenantreno **5a**, inédito na literatura, com 11% de rendimento.

Como a utilização do composto **2a** mostrou-se mais eficiente frente aos demais, foram realizados outros testes reacionais. Avaliando o tempo da reação (Tabela 1, linha 4), e a utilização de outro agente nitrosante, como o isopentil nitrito (Tabela 1, linha 5), porém o produto **4a** foi obtido em menores rendimentos.

Tabela 1: Estudo da reação para a síntese do composto **4**.^a

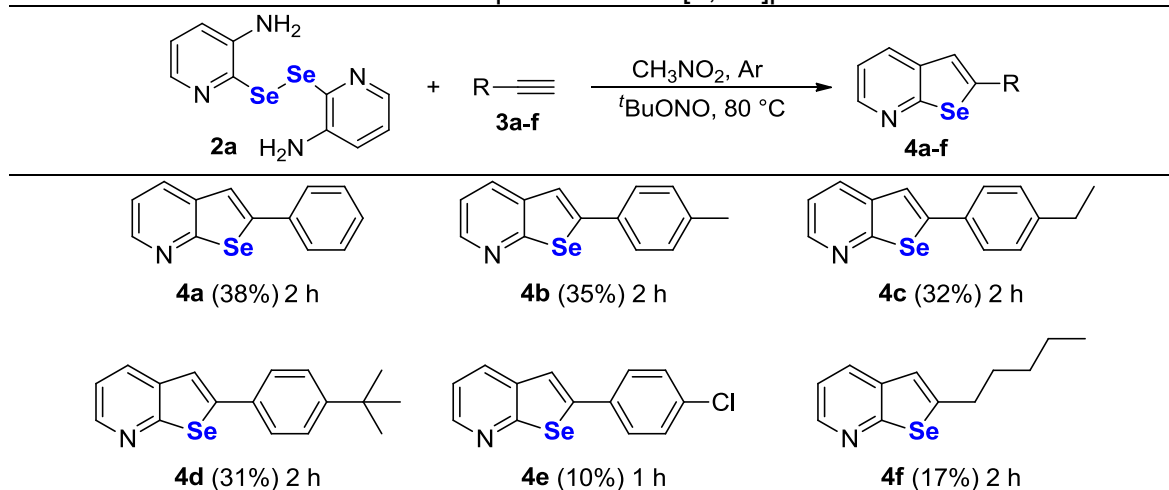
Linha	R	1 ou 2 (mmol)	Solvente	Temp. (°C)	Tempo (h)	Rend. 4a (%) ^b	Rend. 5a (%) ^b
1	CH ₃ 1a	0,125	CH ₃ NO ₂	80	2.0	27	-
2	C ₄ H ₉ 1b	0,250	CH ₃ NO ₂	80	2.0	23	-
3	 2a	0,250	CH ₃ NO ₂	80	2.0	40	11
4	2a	0,125	CH ₃ NO ₂	80	17.0	30	13
5 ^c	2a	0,125	CH ₃ NO ₂	80	2.0	20	9
6	2a	0,125	CH ₃ NO ₂	t.a	24.0	18	7
7	2a	0,125	CH ₃ NO ₂	50	4.0	21	7
8	2a	0,125	CH ₃ NO ₂	refluxo	2.0	33	11
9	2a	0,125	DMSO	80	2.0	15	4
10	2a	0,125	PEG 400	80	2.0	-	-
11 ^d	2a	0,125	CH ₃ NO ₂	80	2.0	38	11
12 ^e	2a	0,125	CH ₃ NO ₂	80	2.0	19	8

^a Os reagentes **1** e **2**, juntamente com ^tBuONO (0,5 mmol) e o alquino **4** (0,75 mmol) foram adicionados em um balão de duas bocas de 10,0 mL, utilizando 1,0 mL de solvente. A reação foi mantida sob atmosfera inerte de argônio e agitação magnética pelo tempo e temperatura indicados. ^b Rendimentos isolados por cromatografia em coluna de silicagel. ^c Foi utilizado o nitrito ^tC₅H₁₁ONO (0,5 mmol). ^d Foi utilizado (0,5 mmol) do alquino **3a**. ^e Foi utilizado (0,25 mmol) do nitrito ^tC₄H₉ONO.

Então, foi avaliada a temperatura do meio reacional (Tabela 1, linhas 6-8), e outros solventes (Tabela 1, linhas 9-10), porém, foram observados decréscimos no rendimento do produto. Por fim, foi avaliada a redução da quantidade de fenilacetileno **3a** e *tert*-butil nitrito. Assim, com uso de 2,0 equivalentes de fenilacetileno (0,5 mmol), o produto **4** foi obtido com rendimento satisfatório de 38% (Tabela 1, linha 11). Por outro lado, com o uso de 1,0 equivalente de *t*BuONO (0,25 mmol), foi observado o consumo incompleto dos reagentes iniciais (Tabela 1, linha 12).

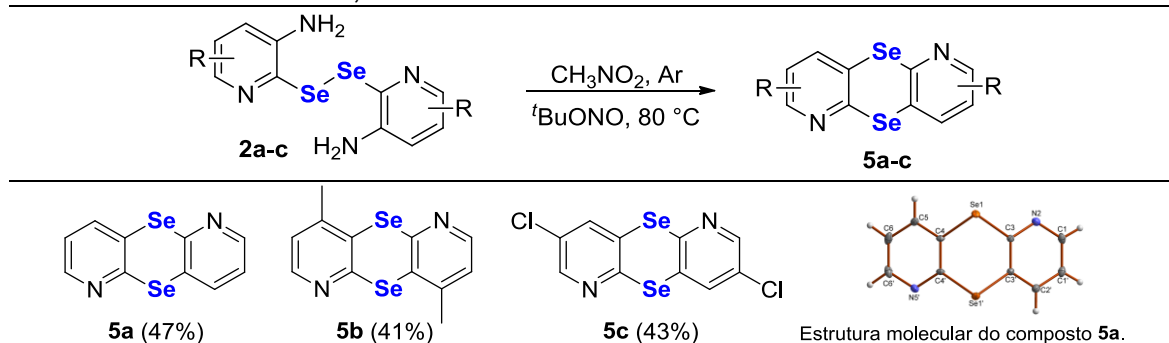
De posse da melhor condição para a síntese do composto **4a** (Tabela 1, linha 11), avaliou-se a eficiência da metodologia frente a alquinos arílicos terminais, com grupos doadores e retiradores de elétrons ligados ao anel aromático. No total foram obtidos 6 exemplos (Tabela 2), quando utilizados grupos doadores de elétrons ligados ao anel aromático, rendimentos semelhantes ao produto com grupo neutro foram obtidos (Tabela 2, compostos **4a** vs **4b-d**). Também, foi possível perceber maior reatividade da reação quando um alquino com grupo retirador de elétrons (4-Cl) ligado ao anel benzênico foi utilizado, observando-se o total consumo dos materiais de partida em apenas 1 h, porém, com maior formação de subprodutos, o que ocasionou no decréscimo no rendimento (Tabela 2, composto **4e**). Por fim, foi utilizado um alquino com cadeia alifática, o qual proporcionou o produto **4f** com rendimento de 17% e, observando-se maior formação do subproduto.

Tabela 2: Síntese dos 2-aril- e 2-alkilselenofeno[2,3-b]piridinas **4a-f**. ^{a,b}



^a O reagente **2a**, juntamente com o alquino **3** (0,5 mmol) e o *t*BuONO (0,5 mmol) foram adicionados em um balão de duas bocas de 10,0 mL, utilizando 1,0 mL de solvente. A reação foi mantida sob atmosfera inerte de argônio e agitação magnética pelo tempo e temperatura indicados. ^b Rendimentos isolados por cromatografia em coluna de silicagel.

Tabela 3: Síntese dos 1,6-diazoselenantrenos **5a-c**. ^{a,b}



^a O reagente **2** (0,125 mmol), juntamente com *t*BuONO (0,5 mmol) foram adicionados em um balão de duas bocas de 10,0 mL, utilizando 1,0 mL de solvente. A reação foi mantida sob atmosfera inerte de argônio e agitação magnética pelo tempo e temperatura indicados. ^b Rendimentos isolados por cromatografia em coluna de silicagel.

Após a identificação do composto **5a**, a reação foi conduzida sem a presença dos alquinos **3**, afim de obter o coproduto **5a** de forma exclusiva. A reação foi realizada sob as mesmas condições reacionais e o 1,6-diazoselenantreno **5a** foi obtido com 47% de rendimento (Tabela 3). Para confirmar a estrutura química do coproduto da reação, o mesmo foi cristalizado e analisado por difração de raios-X em monocristal. A estrutura está demonstrada na Tabela 3. Posteriormente, foram utilizados outros disselenetos de bis-(3-amino-2-piridina) **2b-c**, com grupos doadores e retiradores de elétrons ligados ao anel aromático da piridina, mas não foi possível observar qualquer influência causada pelos efeitos eletrônicos na reação, obtendo os produtos **5b** e **5c** com rendimentos satisfatórios de 41 e 43%, respectivamente (Tabela 3).

4. CONCLUSÕES

Com base nos resultados obtidos, é possível concluir que a metodologia empregada para síntese de 2-aril- e 2-alquilselenofeno[2,3-*b*]piridinas se mostrou eficiente e de fácil execução, com a obtenção de produtos inéditos na literatura com rendimentos satisfatórios em curtos períodos reacionais. Além disso, foi possível obter a nova classe de 1,6-diazoselenantrenos, o qual pode ser obtido com rendimento satisfatório quando a reação foi conduzida na ausência de alquinos. Por fim, ainda pretende-se avaliar o potencial biológico das novas moléculas sintetizadas.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ČASAR, Z. **Synthesis of Heterocycles in Contemporary Medicinal Chemistry**, Switzerland: Springer, 2016.
- DIAKOV, M.Y.; PRODANOV, M.F.; VASHCHENKO, V.V. Recent Progress in Selenophenes Synthesis from Inorganic Se-Precursors. **Curr. Org. Synth.**, v.14, n.5, p.683-690, 2017.
- LENARDÃO, E.J.; SANTI, C.; SANCINETO, L. **New frontiers in organoselenium compounds**. Gewerbestrasse 11, 6330 Cham, Switzerland: Springer, 2018.
- LEWIS, D.E. Aleksei Yevgen'evich Chichibabin (1871–1945): A Century of Pyridine Chemistry. **Angew. Chem. Int. Ed.**, v.56, p.9660-9668, 2017.
- MIAO, Q.; XU, JINYI.; LIN, AIJUN.; WU, XIAOMING.; WU, LIANG.; XIE, WEIJIA. Recent Advances for the Synthesis of Selenium-containing Small Molecules as Potent Antitumor Agents. **Curr. Med. Chem.**, v.25, p.2009-2033, 2018.
- PEGLOW, T.J.; SCHUMACHER, R.F.; CARGNELUTTI, R.; REIS, A.S.; LUCHESE, C.; WILHELM, E.A.; PERIN, G. Preparation of bis(2-pyridyl) diselenide derivatives: Synthesis of selenazolo[5,4-*b*]pyridines and unsymmetrical diorganyl selenides, and evaluation of antioxidant and anticholinesterasic activities. **Tetrahedron Lett.**, v. 58, p.3734-3738, 2017.
- RAPPOPORT, Z. **The Chemistry of Organic Selenium and Tellurium Compounds**. John Wiley & Sons: Chichester, 2014.
- VITAKU, E.; SMITH, D.T.; NJARDARSON, J.T. Analysis of the Structural Diversity, Substitution Patterns, and Frequency of Nitrogen Heterocycles among U.S. FDA Approved Pharmaceuticals. **J. Med. Chem.**, v.57, p.10257-10274, 2014.
- ZANG, H.; SUN, J-G.; DONG, X.; LI, P.; ZHANG, B. Preparation of Benzothiophenes and Benzoselenophenes from Arylamines and Alkynes via Radical Cascade Reactions. **Adv. Synth. Catal.**, v.358, p.1746-1752, 2016.