

## SÍNTESE ONE-POT DE MONO- OU BIS-ORGANOSSELANIL-1H-PIRRÓIS PROMOVIDA POR ULTRASSOM

GABRIEL P. DA COSTA (PG)<sup>1</sup>; THIAGO J. PEGLOW (PG)<sup>2</sup>; LUIS F. B. DUARTE (PQ)<sup>3</sup>; MÁRCIO S. SILVA (PQ)<sup>4</sup>; GELSON PERIN (PQ)<sup>5</sup>; DIEGO ALVES (PQ)<sup>6</sup>

<sup>1</sup>UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS – [gabrielpdacosta@hotmail.com](mailto:gabrielpdacosta@hotmail.com)

<sup>2</sup>UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS – [thiago\\_lasol@yahoo.com.br](mailto:thiago_lasol@yahoo.com.br)

<sup>3</sup>UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS – [mano\\_hank@yahoo.com.br](mailto:mano_hank@yahoo.com.br)

<sup>4</sup>UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS – [marciosasi11@gmail.com](mailto:marciosasi11@gmail.com)

<sup>5</sup>UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS – [gelsonperin@yahoo.com.br](mailto:gelsonperin@yahoo.com.br)

<sup>6</sup>UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS – [diego.alves@ufpel.edu.br](mailto:diego.alves@ufpel.edu.br)

### 1. INTRODUÇÃO

Os compostos heterocíclicos são carbociclos que apresentam em sua estrutura ao menos um heteroátomo. De forma geral, o átomo de nitrogênio é um dos heteroátomos mais comumente empregado, com base em compostos que apresentam importantes unidades estruturais já relatadas (Kaur, 2015).

O núcleo pirrólico é formado por um anel aromático com cinco membros, sendo um deles o átomo de nitrogênio. Estes compostos possibilitam uma diversificada gama de aplicações em diferentes áreas da ciência (Estévez, 2010). Embora uma variedade de métodos tenha sido descrita para a síntese de pirróis, a reação de Paal-Knorr (Pall, 1885 e Knorr, 1885) tem recebido atenção considerável devido ao uso de materiais de partida prontamente disponíveis, a eficiência e características mais brandas, sendo uma das abordagens mais clássicas (Aghapoor, 2018).

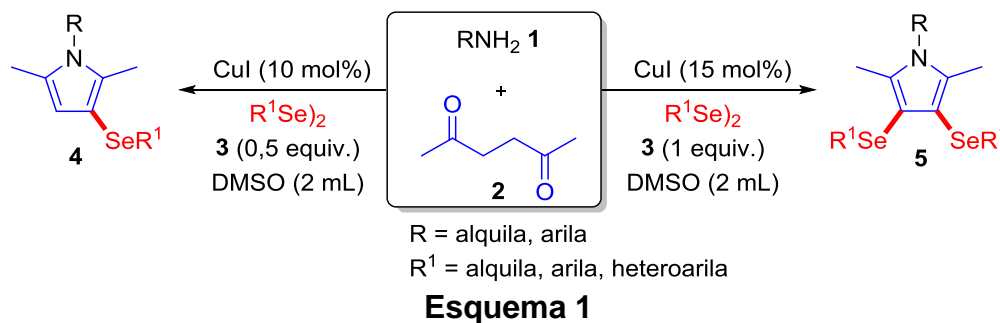
Por outro lado, *N*-heterociclos contendo selênio têm atraído interesse em diferentes áreas de pesquisa, com a combinação de dois ou mais grupos bioativos em uma molécula, como uma estratégia eficaz para projetar novos candidatos a fármacos (Martinez, 2015). O selênio é um oligoelemento considerado um nutriente essencial na dieta de mamíferos. Este elemento apresenta diversas funções fisiológicas como componente estrutural de diversas enzimas antioxidantes, desempenhando importante papel nas vias metabólicas, incluindo o metabolismo hormonal e a função imune (Stazi, 2008).

Assim, tendo em vista as considerações abordadas acima e, combinando a versatilidade de reações multicomponentes (Dömling, 2006) com a sonoquímica (Penteado, 2018), descrevemos aqui a síntese direta de uma gama de 3-(organosselanil)-1*H*-pirróis **4** ou 3,4-bis(organosselanil)-1*H*-pirróis **5** através da reação de condensação one-pot de Paal-Knoor entre aminas **1** e 2,5-hexanodiona **2** seguida da reação de selenação da ligação C-H utilizando diferentes disselenetos de diorganoíla **3** catalisada por cobre (Peglow, 2019).

### 2. METODOLOGIA

Para sintetizar os 3-(organosselanil)-1*H*-pirróis **4** adicionou-se em um tubo de vidro de 10,0 mL as aminas **1a-i** (0,6 mmol), 2,5-hexanodiona **2** (0,6 mmol), disselenetos de diorganoíla **3a-f** (0,25 mmol), CuI (10 mol% - 0,0095 g) e DMSO (2,0 mL) sob atmosfera aberta. A reação foi submetida a irradiação ultrassônica com o auxílio de uma sonda (amplitude de 60%) por 0,5-3,0 horas. Enquanto que para obter os 3,4-bis(organosselanil)-1*H*-pirróis **5** adicionou-se as aminas **1a-i** (0,5

mmol), 2,5-hexanodiona **2** (0,5 mmol), disselenetos de diorganoíla **3a-f** (0,5 mmol), CuI (15 mol% - 0,0142 g) e DMSO (2,0 mL) sob atmosfera aberta. Os produtos bruto obtidos foram diretamente purificados em coluna cromatográfica em sílica gel utilizando um gradiente de acetato de etila e hexano como eluente. Os produtos desejados **4** e **5** foram identificados por espectrometria de massas de baixa e alta resolução além de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  e  $^{77}\text{Se}$  aliado a técnicas de COSY, HSQC e HMBC.



### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

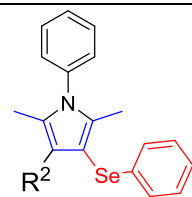
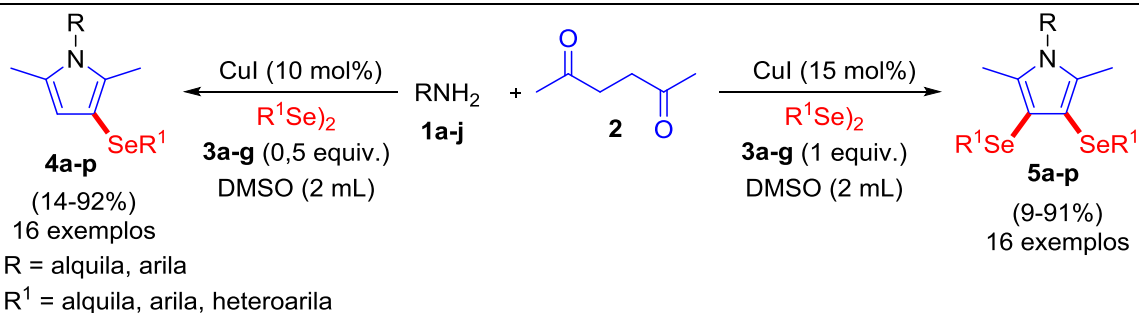
Para obter as condições ótimas de reação foram variados alguns parâmetros como, diferentes solventes (DMF, NMP, DMA, DMSO, etanol, acetonitrila e PEG-400), catalisadores de cobre (CuBr, CuCl, CuBr<sub>2</sub>, Cu<sub>2</sub>O e Cu(OAc)<sub>2</sub>), suas quantidades (15, 10 e 5 mol%), temperatura (110, 80, 50 e 25 °C), bem como amplitude da irradiação do ultrassom utilizada (40, 60, 80%).

Como a melhor condição reacional para a obtenção do 3-(fenilselanil)-1*H*-pirrói **4a** o uso de anilina **1a** (0,6 mmol), 2,5-hexanodiona **2** (0,6 mmol), disseleneto de difenila **3a** (0,25 mmol), CuI (10 mol%) e DMSO (2,0 mL) sob irradiação de US (amplitude de 60%). Após a otimização da reação, demonstrou-se a versatilidade deste método, através da síntese de uma série de pirróis mono(organosselenados) **4a-p** utilizando diferentes aminas **1a-j** e disselenetos de diorganoíla substituídos com grupos arila ou alquila **3a-g**. Em ambos os casos a reação foi eficiente obtendo os compostos de interesse **4a-p** em rendimentos que variaram de bons a excelentes (14-92%), com excessão a quando utilizado disseleneto de dibutila, no qual o composto **4g** em rendimento de 14%, neste caso não foi possível separar o pirrói do composto mono substituído **4g** como demonstrado na Figura 1.

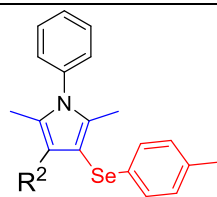
Em todas as reações realizadas anteriormente obteve-se pequenas quantidades de pirróis bis-substituídos. Assim, a fim de direcionar a reação à formação seletiva de 3,4-bis(organosselanil)-1*H*-pirróis **5**, elaboramos novos experimentos para buscar uma condição reacional ideal para a obtenção desta classe de compostos.

Foi estabelecido como a melhor condição reacional para a síntese do composto **5a**, o uso de anilina **1a** (0,5 mmol), 2,5-hexanodiona **2** (0,5 mmol), disseleneto de difenila **3a** (0,5 mmol), CuI (15 mol%) e DMSO (2,0 mL) sob irradiação de US (amplitude de 60%) por 1,0 h. Similarmente aos pirróis mono-substituídos, também verificou-se a versatilidade da reação, foi realizado o estudo da influência de diversas anilinas substituídos com diferentes grupos doadores e retiradores de elétrons ligados ao anel aromático bem como benzilamina e butilamina. Além das aminas, também foram variados diferentes grupos no anel aromático dos disselenetos de diorganila, para a obtenção dos pirróis bis-selenados como demonstrado na Figura 1.

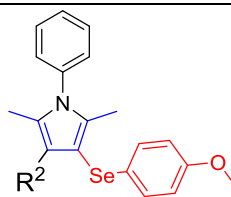
**Figura 1:** Escopo reacional para a síntese de pirróis mono- e bis-organosselenados **4a-p** e **5a-p**.



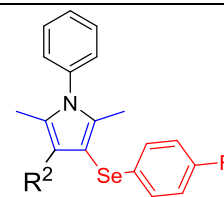
**4a** (80%, 0,5 h)  
**5a** (91%, 1,0 h)



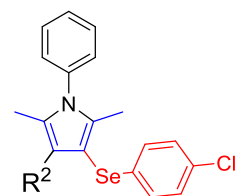
**4b** (57%, 1,5 h)  
**5b** (55%, 3,0 h)



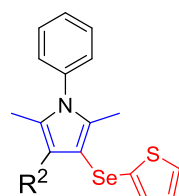
**4c** (64%, 1,0 h)  
**5c** (59%, 2,0 h)



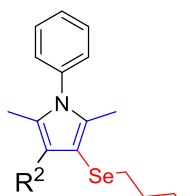
**4d** (55%, 3,0 h)  
**5d** (45%, 4,0 h)



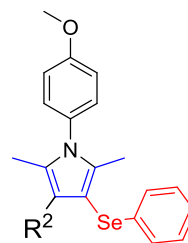
**4e** (49%, 3,0 h)  
**5e** (50%, 3,5 h)



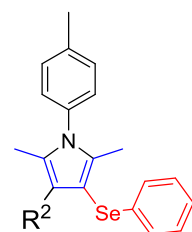
**4f** (36%, 1,5 h)  
**5f** (31%, 3,5 h)



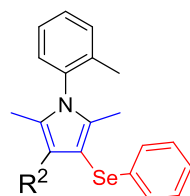
**4g** (14%, 2,0 h)<sup>b</sup>  
**5g** (9%, 2,0 h)<sup>b</sup>



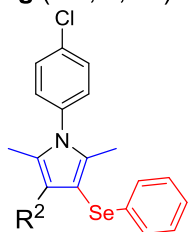
**4h** (92%, 0,5 h)  
**5h** (85%, 1,0 h)



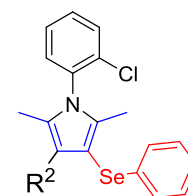
**4i** (83%, 0,5 h)  
**5i** (90%, 1,0 h)



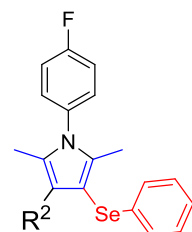
**4j** (63%, 0,5 h)  
**5j** (95%, 1,0 h)



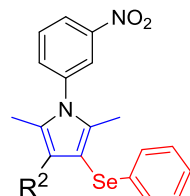
**4k** (60%, 0,5 h)  
**5k** (80%, 1,0 h)



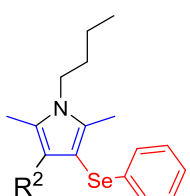
**4l** (50%, 0,5 h)  
**5l** (50%, 1,0 h)



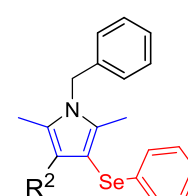
**4m** (66%, 0,5 h)  
**5m** (86%, 1,0 h)



**4n** (50%, 0,75 h)  
**5n** (55%, 1,5 h)



**4o** (56%, 0,5 h)  
**5o** (68%, 1,0 h)



**4p** (79%, 0,5 h)  
**5p** (75%, 1,0 h)

**4a-p** = R² = H

**5a-p** = R² = respectivo organosselanil

#### 4. CONCLUSÕES

Com base no que foi proposto inicialmente, foi desenvolvida uma metodologia alternativa para a preparação de mono- ou bis-organosselanil-1*H*-pirróis através de uma reação multicomponente promovida por ultrassom. Esta metodologia envolve inicialmente a reação de ciclocondensação de Paul-Knorr entre aminas **1a-j** primárias e a 2,5-hexanodiona **2**, a qual ocorre rapidamente. Este composto formado, reage com as espécies eletrofílicas geradas in situ a partir da reação entre disselenetos de diorganoíla **3a-g** e CuI em DMSO. Foram obtidos 32 novos compostos inéditos na literatura, sendo que 16 exemplos são da classe dos 3-(organosselanil)-1*H*-pirróis **4a-p** e os demais 16 exemplos da classe dos 3,4-bis(organosselanil)-1*H*-pirróis **5a-p**. A seletividade na obtenção de cada classe de compostos é dependente da quantidade de catalisador de cobre e disseleneto de diorganoíla empregados nas reações. É importante destacar que se trata de uma metodologia que faz uso de uma fonte alternativa de energia como o ultrassom e, que proporcionou a obtenção de um grande escopo reacional, com rendimentos que variaram de baixos a excelentes (9-92%) em curtos tempos reacionais(0,5-4 h).

#### 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aghapoor, K.; Mohsenzadeh, F.; Darabi, H. R.; Rastgar, S.; Microwave-induced calcium(II) chloride-catalyzed Paal-Knorr pyrrole synthesis: A safe, expeditious, and sustainable protocol., **Res. Chem. Intermed.**, 44, 4063, 2018.
- Dömling, A. Recent developments in isocyanide based multicomponent reactions in applied chemistry **Chem. Rev.**, 106, 17, 2006.
- Estévez, V.; Villacampa, M.; Menéndez, J. C. Multicomponent reactions for the synthesis of pyrroles **Chem. Soc. Rev.**, 39, 4402, 2010.
- Kaur, N. Microwave-assisted synthesis of fused polycyclic sixmembered N-heterocycles, **Synth. Commun.**, 45, 273, 2015.
- Knorr, L. Einwirkung des diacetbernsteinsäureesters auf ammoniak und primäre aminbasen. **Eur. J. Inorg. Chem.**, 18, 299, 1885.
- Martinez, D. M.; Barcellos, A. M.; Casaril, A. M.; Savegnago, L.; Perin, G.; Schiesser, C. H.; Callaghan, K. L.; Lenardão, E. J. Twice acting antioxidants: Synthesis and antioxidant properties of selenium and sulfur-containing zingerone derivatives **Tetrahedron Lett.**, 56, 2243, 2015.
- Paal, C. Synthese von thiophen- und pyrrolderivaten **Eur. J. Inorg. Chem.**, 18, 367, 1885.
- Peglow, T. J.; Costa, G. P.; Duarte, L. F. B.; Silva, M. S.; Barcellos, T.; Perin, G.; Alves, D. Ultrasound-Promoted One-Pot Synthesis of Mono- or Bis-Substituted Organylselanyl Pyrroles **J. Org. Chem.**, 9, 5471, 2019.
- Penteado, F.; Monti, B.; Sancineto, L.; Perin, G.; Jacob, R. G.; Santi, C. Lenardão, E. J. Ultrasound-Assisted Multicomponent Reactions, Organometallic and Organochalcogen Chemistry **Asian J. Org. Chem.**, 7, 2368, 2018.
- Stazi, A. V.; Trinti, B. Selenium deficiency in celiac disease: risk of autoimmune thyroid diseases. **Minerva Med.**, 99, 643, 2008.