

Síntese de 4-(fenilselenil)tetrazol[1,5-a]quinolina

PAMELA PINTO POTENZA NUNES¹; THALITA FERNANDA BORGES DE AQUINO²; DANIELA HARTWIG DE OLIVEIRA³; RAQUEL GUIMARÃES JACOB⁴

¹Universidade Federal de Pelotas – pamelapotenza@hotmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – thalitafer10@hotmail.com

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

⁴Universidade Federal de Pelotas – raquelgjacob@yahoo.com.br

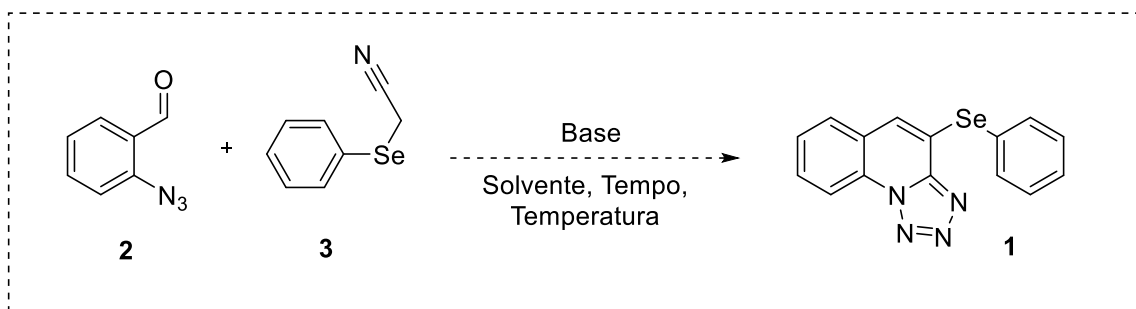
1. INTRODUÇÃO

Os compostos heterocíclicos nitrogenados são substâncias cíclicas que possuem em sua estrutura pelo menos um átomo de nitrogênio. Estes por sua vez apresentam grande importância devido a suas atividades biológicas como o Diazepam que é utilizado para controlar ansiedade e a Ciprofloxacina que apresenta atividade antibacteriana. Alguns exemplos estão presentes no dia a dia como a Nicotina e a cafeína, que são poderosos estimulantes do sistema nervoso central (SNC) e podem causar dependência se utilizados por longo prazo. (SILVA,2006) e (SANTANA,2013).

Dentre os compostos heterocíclicos nitrogenados destacam-se os tetrazóis, que possuem em sua estrutura 4 átomos de nitrogênio em posições adjacentes ao anel aromático. Os tetrazóis dispõem de diversas atividades biológicas como anti-inflamatória, anticâncer, antibiótica e se fazem presentes nos fármacos da família “Sartan” como Losartan, Valsartan que são utilizados para o tratamento de hipertensão arterial. (BHAGTA,2016).

Muitas metodologias sintéticas são descritas na literatura para a síntese de tetrazóis, porém são utilizadas, geralmente condições severas, como grande demanda de tempos reacionais e altas temperaturas e/ou se faz presente o uso de ácidos e bases fortes (BHAGTA,2016).

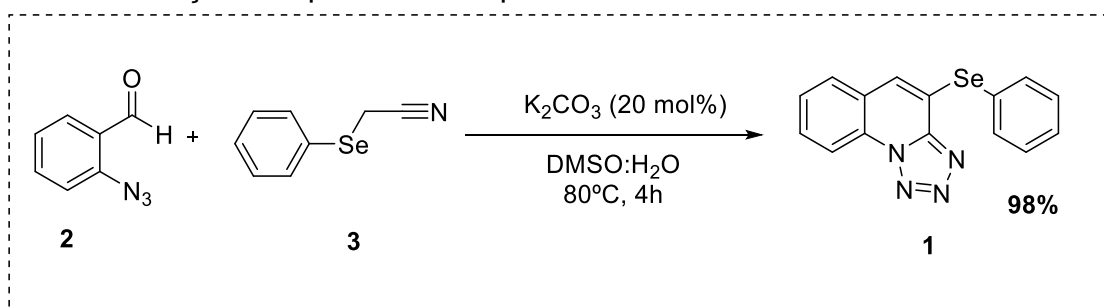
Tendo em vista a grande importância dos compostos contendo o núcleo tetrazol, o objetivo do presente trabalho é sintetizar 4-(fenilselenil)tetrazol[1,5-a]quinolina **1**, a partir do 2-azidobenzaldeído **2** e fenilselenoacetonitrila **3**. Para isto serão analisados diferentes parâmetros reacionais, tais como o uso de diferentes solventes, temperatura, tempo e quantidade da base como descrito no esquema 1.



Esquema 1: Proposta sintética de 4-(fenilselenil)tetrazol[1,5-a]quinolina.

2. METODOLOGIA

Em um balão reacional de 100 mL, foram adicionados o 2-azidobenzaldeído **2** (0,25 mmol), fenilselenoacetonitrila **3** (0,25 mmol), carbonato de potássio (20 mol %) e uma mistura (0,5 mL) de dimetilsulfóxido (DMSO) e H₂O em uma proporção 7:3 como solvente. A mistura reacional foi mantida a temperatura de 80 °C sob agitação magnética por 4 horas. Após esse período, o produto principal foi purificado, usando placa preparativa e uma mistura de eluentes hexano/acetato numa proporção de 80:20. Após a purificação, o produto gerado foi caracterizado por espectrometria de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de carbono (¹³C) e hidrogênio (¹H), mostrando que o 4-(fenilselenil)tetrazol[1,5-a]quinolina **1** foi obtido com o rendimento de 98%. Depois de caracterizado o produto, alguns parâmetros foram avaliados a fim de encontrar a melhor condição e expandir o escopo reacional.



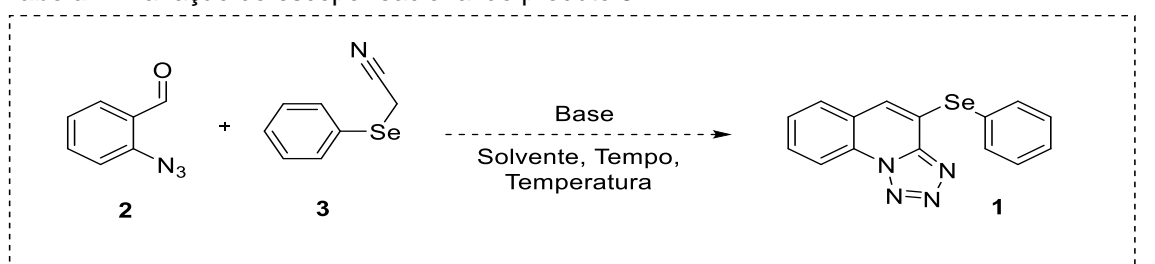
Esquema 2: Síntese do 4-(fenilselenil)tetrazol[1,5-a]quinolina.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com o intuito de melhorar e encontrar condições reacionais mais brandas para a obtenção do composto **1**, foram avaliados o uso de diferentes bases no meio reacional (Tabela 1), sendo estas carbonato de cério (Cs₂CO₃), carbonato de potássio (K₂CO₃), trietilamina (Et₃N) e 1,8-diazobicyclo(5,4,0)undec-7-eno (DBU). Observou-se que o carbonato de potássio foi a melhor base para esta reação, pois levou a um melhor rendimento. Foi realizado também um teste na ausência de base para verificar a influência da mesma onde o produto foi obtido com apenas 10% de rendimento.

Posteriormente foram avaliados os solventes, onde foram testados dimetilsulfóxido (DMSO), água (H₂O), uma mistura de DMSO e H₂O em uma proporção de 7:3, Glicerol e H₂O também na proporção 7:3, dimetilformamida (DMF), Tolueno, acetonitrila e meio livre de solvente. O melhor resultado foi obtido a partir do uso da mistura de solventes DMSO e H₂O. Também foi avaliada a influência da temperatura e do tempo reacional, onde nas linhas 14 e 15 (Tabela 1) foram realizadas reações a 60 °C e 100 °C, onde o produto **1** foi obtido com rendimentos de 30 e 62%, respectivamente.

Tabela 1: Variação do escopo reacional do produto 3.^a



Linha	Base	Solvente	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Rendimento (%) ^(c)
1	Cs ₂ CO ₃	DMSO:H ₂ O	80	4	92
2	K ₂ CO ₃	DMSO:H ₂ O	80	4	98 ^(c)
3	Et ₃ N	DMSO:H ₂ O	80	4	30
4	DBU	DMSO:H ₂ O	80	4	72
5	KOH	DMSO:H ₂ O	80	4	21
6	-	DMSO:H ₂ O	80	4	10
7	K ₂ CO ₃	DMSO	80	4	Traços
8	K ₂ CO ₃	H ₂ O	80	4	Traços
9	K ₂ CO ₃	Glicerol:H ₂ O	80	4	46
10	K ₂ CO ₃	DMF:H ₂ O	80	4	20
11	K ₂ CO ₃	Tolueno:H ₂ O	80	4	2
12	K ₂ CO ₃	CH ₃ CN:H ₂ O	80	4	15
13	K ₂ CO ₃	-	80	4	10
14	K ₂ CO ₃	DMSO:H ₂ O	60	4	30
15	K ₂ CO ₃	DMSO:H ₂ O	100	4	62
16	K ₂ CO ₃	DMSO:H ₂ O	80	2	55
17	K ₂ CO ₃	DMSO:H ₂ O	80	3	68
18 ^(b)	K ₂ CO ₃ (10mol%)	DMSO:H ₂ O	80	4	10

(A) Reação foi realizada utilizando 0,25 mmol de 2-azidobenzaldeído (**2**), 0,25 mmol de fenilselenoacetonitrila (**3**), 20 mol % de base em 0,5 mL de solvente (DMSO:H₂O/7:3).

(B) Reação foi realizada utilizando 0,25 mmol de 2-azidobenzaldeído (**2**), 0,25 mmol de fenilselenoacetonitrila (**3**), 10 mol % de base em 0,5 mL de solvente (DMSO:H₂O/7:3).

(C) Isolado por placa preparativa

Já nas linhas 16 e 17 foi avaliado o tempo reacional, onde as reações foram realizadas com 2 e 3 horas, obtendo respectivamente 55 e 68% de rendimento do produto **1**. Por fim, foi testada a quantidade catalítica da base, onde foi reduzida a quantidade para 10 mol% de K₂CO₃ e obteve-se como resultado apenas 10% do produto **1**. Definiu-se então como melhor rota reacional a linha 2 da Tabela 1 a qual utiliza 0,25 mmol de 2-azidobenzaldeído **2**, 0,25 mmol de fenilselenoacetonitrila **3**, 20 mol% de K₂CO₃ em 0,5 mL de uma mistura de solventes DMSO e H₂O em uma proporção de 7:3, na temperatura de 80 °C e sob agitação magnética por um período reacional de 4 horas.

4. CONCLUSÕES



Através dos estudos realizados, podemos concluir que a síntese de tetrazóis pode ser viável por essa rota sintética, pois ela demonstrou-se satisfatória apresentando um ótimo rendimento para o produto desejado com 98%. Cabe-se destacar que estudos ainda estão sendo realizados, e a abrangência da metodologia proposta está sendo testada quanto a influência da presença de grupos retiradores e/ou doadores de elétrons. Esse trabalho está em desenvolvimento e no momento oportuno será submetido para publicação em um periódico da área. Após a obtenção dos exemplos, as moléculas obtidas serão analisadas frente ao seu possível potencial biológico.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Melo, J. O. F; Donici, C. L; Agusti, R; Ferreira, V. F; Souza, M. C. B. V; Ferreira, M. L. G; Cunha, A. C. Heterociclos 1,2,3-triazólicos: histórico, métodos de preparação, aplicação e atividades farmacológicas. **Química Nova**, São Paulo, v.29, n.3, p.569, 2006.

Libero, F. M; Xavier, M. C. D; Victoria, F. N; Nascente, P. S; Savegnago, L; Perin, G; Alves, D. Synthesis of novel selenium and tellurium-containing tetrazoles: a class of chalcogen compounds with antifungal activity. **Tetrahedron Letters**, Amsterdã, v.53, n.24, p.3091-3094, 2012.

Savegnago, L; Sacramento, M. do; Brod, L. M. P; Fronza, M. G; Seus, N; Lenardão, E. J; Alves, D. Phenylselenyl-1H-1,2,3-triazole-4-carbonitriles: synthesis, antioxidant properties and use as precursors to highly functionalized tetrazoles. **RSC Advances**, v.6, n.10, p.8021–8031, 2016.

Silva, L. V. **Heterociclos aromáticos nitrogenados- síntese e potencial quimioterápico**. 2006. Dissertação (Doutorado em Química) - Curso de Pós-Graduação em Química, Universidade Federal de Santa Catarina.

Santana, L. L. B. **Síntese de heterocíclicos nitrogenados através de reações de aza-anelação [3+3], [3+2+1] e [3+1+1+1] entre enaminonas e derivados do ácido de Meldrum**. 2013. Dissertação (Doutorado em Ciências) - Curso de Pós-Graduação em Química, Universidade Federal da Bahia.

Bhagat S. B; Telvekar V. N. L-Proline: An Efficient Organocatalyst for the Synthesis of 5-Substituted 1H-Tetrazoles via [3+2] Cycloaddition of Nitriles and Sodium Azide. **Synlett**, New York, v.29, n.7, p.874-879, 2018.