

SÍNTESE DE 4-(ARILSELANIL)-1H-PIRAZÓIS CATALISADO POR COBRE

HECTOR CEZAR RIBEIRO¹; NICOLE CRISTINA MARTINS ROCHA²;
RAQUEL GUIMARÃES JACOB³; DANIELA HARTWIG DE OLIVEIRA⁴

¹Universidade Federal de Pelotas 1 – hector.ribeiro@ufpel.edu.br

²Universidade Federal de Pelotas 2 – ncmrocha@ufpel.edu.br

³Universidade Federal de Pelotas 3 – raquel.jacob@ufpel.edu.br

⁴Universidade Federal de Pelotas 4 – daniela.hartwig@ufpel.edu.br

1. INTRODUÇÃO

Os pirazóis são compostos heterocíclicos caracterizados por apresentar três átomos de carbono e dois heteroátomos de nitrogênio em posições adjacentes, que formam, desse modo, um ciclo de cinco membros com duas insaturações, conforme apresentado na **Figura 1** (Alam et al., 2022). A síntese desses compostos pode ser descrita por alguns métodos, tais como reações utilizando compostos 1,3-dicarbonílicos e hidrazinas ou então a partir de reações de cicloadição 1,3-dipolar, por exemplo (Hartwig et al., 2015). O núcleo pirazolínico se faz presente em alguns medicamentos e agroquímicos amplamente comercializados e isso ocorre em razão destes núcleos estarem relacionados a inúmeras propriedades biológicas (Alam et al., 2022). Neste contexto, é importante destacar a presença do núcleo pirazol em fármacos como o Celecoxibe, utilizado como um agente anti-inflamatório, o Metamizol, conhecido popularmente como dipirona e utilizado como um analgésico, o Zaleplon, um agente hipnótico para o tratamento da insônia e o Sildenafil, o qual é utilizado para o tratamento da disfunção erétil, ambos representados na **Figura 1** (Hartwig et al., 2015) (Küçükgülzel et al., 2015).

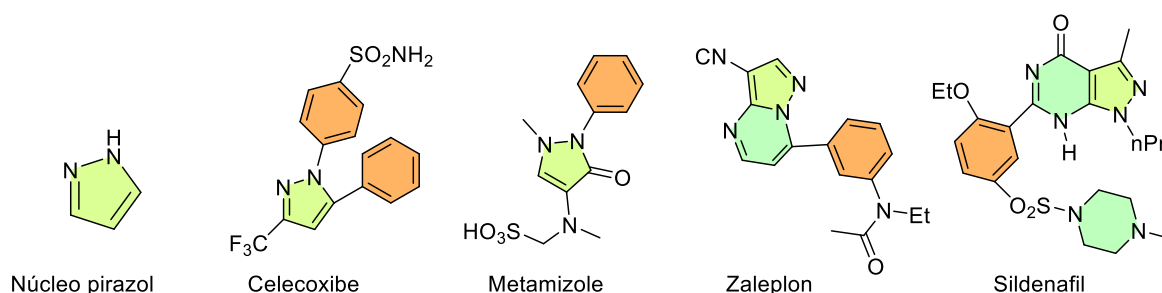


Figura 1: Estruturas dos fármacos com o núcleo de pirazol.

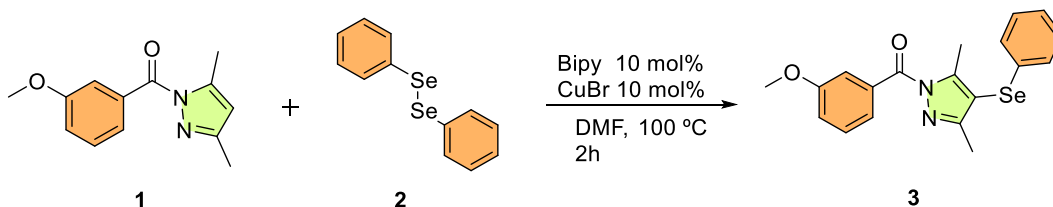
Os compostos organocalcogênicos também receberam notoriedade dentro da comunidade científica, destacando-se os compostos que contêm em sua estrutura átomos de selênio, enxofre e telúrio. Isso ocorre em razão destas estruturas estarem diretamente relacionadas às atividades biológicas e por apresentarem reações ligeiramente seletivas. Além disso, organocalcogênicos, principalmente os que contêm selênio e heterociclos nitrogenados na sua estrutura são, geralmente, relacionados a

atividades biológicas interessantes. Assim, estes compostos são bastante versáteis e podem ser utilizados desde a função de substrato em reações de biotransformação até na função de organocatalisadores em condições brandas, com alta seletividade, baixo custo e economia de átomos (Lenardão et al., 2016) (Hartwig et al., 2015).

Considerando a relevância do núcleo pirazol e dos compostos orgânicos de selênio, conforme brevemente apresentado, o intuito deste trabalho é desenvolver uma metodologia que permita a obtenção de um híbrido sintético contendo ambas as partes, objetivando potencializar as propriedades farmacológicas evidenciadas para este substrato.

2. METODOLOGIA

Em um balão reacional de uma boca, foram adicionados 0,2 mmol do 1*H*-pirazol **1**, 0,2 mmol do disseleneto de difenila **2**, 10 mol% de brometo de cobre (CuBr) como catalisador, 10 mol% de bipyridina (Bipy) como ligante e 1 ml de DMF como solvente. Na sequência, a mistura reacional foi aquecida a 100 °C e permaneceu sob agitação constante por 2 horas (Esquema 1). A reação foi acompanhada por cromatografia de camada delgada (CCD), onde observou-se ao final da reação, a ausência dos materiais de partida **1** e **2**, e a formação do produto de interesse **3**. Na sequência, o produto **3** foi purificado por coluna cromatográfica, obtendo-se um rendimento de 90%, e caracterizado por CG-EM e RMN de ¹H, ¹³C e ⁷⁷Se.



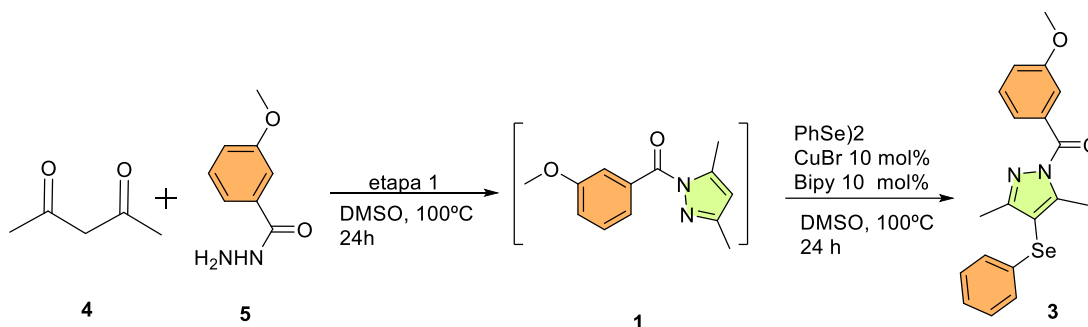
Esquema 1: Síntese do (3,5-dimetil-4-(fenilselanil)-1*H*-pirazol-1-il) (3-metóxfenil) metanona.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Inicialmente, com base no trabalho proposto por Hartwig e colaboradores (2015), objetivou-se sintetizar o composto **3** a partir de uma reação multicomponente. Para isso, foi usado como substrato reacional a 2,4-pentanediona **4** e a 4-metoxibenzohidrazida **5**, em quantidades equivalentes. A reação foi desenvolvida em 1 mL de DMSO como solvente a uma temperatura de 100 °C e após 24 h, foi adicionado ao sistema reacional, o disseleneto de difenila **2**, CuBr (10 mol%) como catalisador e bipyridina (10 mol%) como ligante. A mistura reacional foi acompanhada por mais 24 horas, onde evidenciou-se a formação do respectivo produto **3** com 40% de rendimento (Esquema 2).

Após a purificação do composto **3** por coluna cromatográfica, ele foi caracterizado por CG-EM e RMN de ¹H, ¹³C e ⁷⁷Se. Entretanto, como o rendimento não foi tão satisfatório (40%) optou-se por desenvolver a reação em duas etapas

independentes. Assim, foram desenvolvidas reações para obtenção do intermediário **1**, e somente após estudou-se a funcionalização com um grupo orgânico de selênio. Nesse contexto, foram estudadas diferentes condições reacionais, avaliando-se a influência da concentração dos reagentes **4** e **5** no meio reacional, bem como a influência de um catalisador. Foi observado que a melhor condição reacional se dá a partir da reação entre 0,3 mmol de **4** com 0,6 mmol de **5**, utilizando-se 30 mol% de cloreto de zinco suportado em sílica como catalisador e DMSO como solvente, obtendo-se o intermediário **1** com 92% de rendimento.



Esquema 2. Síntese *one-pot* do pirazol funcionalizado com selênio.

De posse do composto **1**, estudou-se o efeito do solvente e de diferentes catalisadores para a inserção do grupo orgânico de selênio no intermediário **1**. Nesse contexto, elegeu-se inicialmente os substratos **1** (0,2 mmol) e **2** (0,2 mmol), CuBr (10 mol%) e bipyridina (bipy – 10 mol%) para avaliar a reatividade do meio reacional. Os solventes acetonitrila, etanol, DMSO, DMF, ácido acético e tolueno foram estudados (Tabela 1, linhas 1 - 6).

Tabela 1: Otimização das condições reacionais para obtenção do (3,5-dimetil-4-(fenilselanil)-1H-pirazol-1-il)(3-metóxi-fenil)metanona.

Linha	Catalisador (10 mol %)	Solvente	Temperatura (°C)	Tempo (h/min)	Rendimento (%) ^(b)
1	CuBr	Acetonitrila	100	24h	32
2	CuBr	Etanol	100	5h30min	NR
3	CuBr	DMSO	100	20h	57
4	CuBr	DMF	100	2h	90
5	CuBr	Ácido acético	100	2h30min	25
6	CuBr	Tolueno	100	48h	13
7	Cu (AcO) ₂	DMF	100	2h	38
8	CuI	DMF	100	2h	72
9	CuCl ₂	DMF	100	2h	88

^a Reação realizada com 0,3 mmol de **1** e 0,3 mmol de **2**; ^b Rendimento isolado de **3**.

Com base nos dados apresentados na Tabela 1 pode-se evidenciar que o melhor resultado foi obtido quando utilizado DMF como solvente, obtendo-se o respectivo produto com 90% de rendimento após 2 horas reacionais (Tabela 1, linha 4). Na sequência, fixou-se o DMF como solvente e o tempo de 2 horas, e estudou-se a utilização de outros sais de cobre como espécie catalítica (Tabela 1, linhas 7 - 9).

Foram avaliados o uso do acetato de cobre, iodeto de cobre e o cloreto de cobre como catalisadores. Entretanto, resultados mais satisfatórios não foram obtidos quando comparados ao uso do brometo de cobre como catalisador. Nesse contexto, até o presente momento, a melhor condição reacional obtida se dá a partir do uso do DMF como solvente e do brometo de cobre como catalisador, utilizando-se da bipyridina como ligante.

4. CONCLUSÕES

De acordo com o discorrido neste trabalho, conclui-se que através de uma metodologia simples, foi possível a síntese do 1*H*-pirazol funcionalizado com um grupo orgânico de selênio com excelente rendimento. Entretanto, novos estudos são necessários para avaliar o efeito da presença de diferentes substituintes nos substratos reacionais, permitindo a ampliação do escopo reacional. É importante destacar também que os compostos obtidos serão avaliados quanto ao seu potencial farmacológico por grupos parceiros.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALAM, Md. Jahangir et al. Recent Advancement in Drug Design and Discovery of Pyrazole Biomolecules as Cancer and Inflammation Therapeutics. **Molecules**, v. 27, n. 24, p. 8708, 8 dez. 2022.

HARTWIG, Daniela et al. Direct Synthesis of 4-Organylselanylpurazoles by Copper- Catalyzed One-Pot Cyclocondensation and C-H Bond Selenylation Reactions. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 357, n. 18, p. 4041–4049, 2015.

KÜÇÜKGÜZEL, Ş. Güniz.; ŞENKARDEŞ, Sevil. Recent advances in bioactive purazoles. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 97, p. 786–815, 2015.

LENARDAO, Eder João; SOARES, Liane K.; BARCELLOS, Angelita M.; PERIN, Gelson. KF/Al₂O₃ as a green system for the synthesis of organochalcogen compounds. **Current Green Chemistry**, v. 3, n. 1, p. 4-17, 2016.