

SÍNTESE DE PIRIDINOSELENO-TRIAZÓIS VIA REAÇÕES DE CICLOADIÇÃO ENTRE 3-AZIDO-2-SELENOPIRIDINAS E β -CETOÉSTERES

NELSON MARTINS NASCIMENTO¹; LUIS FERNANDO BARBOSA DUARTE²;
DIEGO ALVES³; RICARDO FREDERICO SCHUMACHER⁴

¹Universidade Federal de Pelotas- nelsonnascimento06@gmail.com

²Universidade Federal de Pelotas - mano_hank@yahoo.com

³Universidade Federal de Pelotas – diego.alves@ufpel.edu.br

⁴Universidade Federal de Pelotas – ricardo.schumacher@ufpel.edu.br

1. INTRODUÇÃO

Triazóis são moléculas heterocíclicas de cinco membros que contém em sua estrutura dois átomos de carbono e três átomos de nitrogênio. Essas moléculas são de grande importância em síntese orgânica, uma vez que estão presentes em diversos fármacos consumidos mundialmente, destacando aqueles com propriedades antifúngicas. Além disso, são de extrema importância em outras áreas da química pois podem formar estruturas supramoleculares e atuar como catalisadores (CLAYDEN; GREEVS, 2001). Embora seu mais valioso emprego seja na área farmacológica, recentemente estudos toxicológicos tem revelado a presença de metais complexados as estruturas dos triazóis, o que acarreta alguns problemas para suas aplicações futuras (SEUS et al; 2012). Esses metais são provenientes principalmente das etapas de síntese dos triazóis, uma vez que as principais metodologias empregam espécies de cobre como catalisador (DEOBALD et al.; 2010). De maneira a evitar esses problemas, surgem como alternativa o uso de organocatalisadores. Esses correspondem a moléculas orgânicas que auxiliam a formação dos produtos desejados não ficando ligados a eles ao final da reação, são de baixo custo e podem ser facilmente separados do produto após processos de purificação (SEUS et al; 2012).

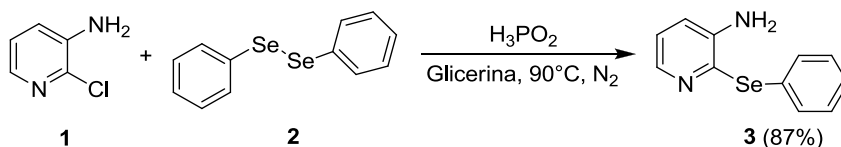
Por outro lado, compostos orgânicos contendo selênio em sua estrutura vêm recebendo grande destaque da comunidade científica graças a recentes descobertas de atividades farmacológicas atreladas a eles. Tal atenção é devido a capacidade do selênio de atuar como aceptor de hidrogênio ou doador de elétrons potencializando moléculas bioativas e alterando a característica química da molécula no sítio enzimático (SCHUMACHER et al, 2011).

Com base no que foi exposto anteriormente, este trabalho visa a síntese de piridinoseleno-triazóis a partir de uma azida orgânica e β -cetoésteres utilizando um organo-catalisador a fim de gerar moléculas com alto potencial farmacológico.

2. METODOLOGIA

2.1. PREPARAÇÃO DE 3-AMINO-2-SELENOPIRIDINA

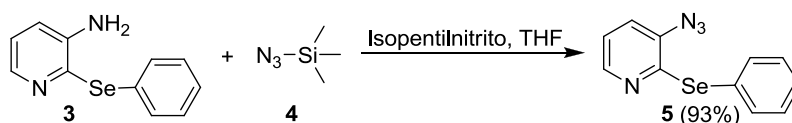
A preparação dos materiais de partida ocorreu a partir de reações já publicados pelo nosso grupo de pesquisa como visto em THUROW et al, 2013. Utilizamos a 3-amino-2-cloropiridina (**1**), comercialmente acessível, em reação com o disseleneto de diarila (**2**), na presença de ácido hipofosforoso, utilizando glicerol como solvente e na temperatura de 90 °C, o produto **3** pode ser obtido em excelentes rendimento (Esquema 1).



Esquema 1. Síntese da 3-amino-2-selenofenil-piridina **3**

2.2. PREPARAÇÃO DA 3-AZIDO-2-SELENOPIRIDINA

A partir da 2-selenofenil-piridina (**3**) obtida na etapa anterior, essa na presença de trimetil-silano-azida (**4**) utilizando isopentilnitrito e THF, leva a formação da correspondente 3-azido-2-selenoaryl-piridina (**5**) como descrito no Esquema 2 e publicado por nosso grupo de pesquisa em SEUS et al, 2012. Cabe nesse momento ressaltar que todas as azidas obtidas para o desenvolvimento desse trabalho são inéditas.



Esquema 2. Síntese da 3-azido-2-selenoaryl-piridina **5**

3. RESULTADO E DISCUSSÃO

Tendo em mãos o material de partida (**5**), buscou-se através de uma série de estudos a melhor condição de reação para a síntese do triazol desejado (**7a**) utilizando o aceto acetato de etila (**6**) na presença de um organocatalisador (Tabela 1).

Em um primeiro momento, a reação foi conduzida a temperatura ambiente e na presença de Et_2NH (1 mol%) como catalisador e o produto **7a** foi obtido com 60% de rendimento após 2,5 horas de reação (Tabela 1, Entrada 1). Ao aumentar o tempo de reação para 6,5 horas sob as mesmas condições da reação anterior, o triazol pode ser obtido em um rendimento de 99% (Tabela 1, Entrada 2). Para provar a necessidade do organocatalisador, uma reação controle foi realizada na ausência desse, onde foram observados apenas 7% de formação para o produto desejado (Tabela 1, Entrada 3).

Ainda, objetivando a utilização de fontes energéticas alternativas que poderiam diminuir o tempo de reação sem causar perdas no rendimento do produto desejado, testes utilizando o equipamento de micro-ondas (M.O.) e o ultrassom (U.S.) também foram realizados (Tabela 1, Entradas 4-12). Pode ser observado que ao utilizar a sonoquímica, foi possível obter o triazol **7** com um rendimento de 69% após 10 minutos de reação (Tabela 1, Entrada 5). Por outro lado, ao utilizar o micro-ondas de bancada, o produto **7a** foi sintetizado com 84% de rendimento à uma temperatura de 50 °C, após 30 minutos e utilizando 3 mol% do organocatalisador, a Et_2NH (Tabela 1, Entrada 12). Testes adicionais foram realizados utilizando diferentes organocatalisadores como a L-prolina e a piperidina, mas não foram observados resultados satisfatórios.

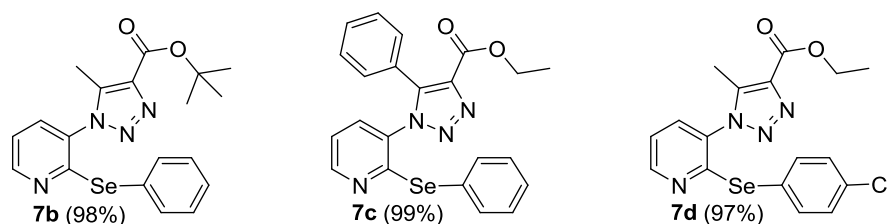
Os rendimentos descritos na Tabela 1 e atribuídos aos produtos obtidos, foram determinados após purificação utilizando cromatográfica em coluna e sílica gel como fase estacionária.

Tabela 1. Estudo para a otimização das condições de reação.^a

Linha	Condição	Catalisador	Tempo	Rendimento (%)
1	t.a.	Et ₂ NH (1%)	2,5 h	60
2	t.a.	Et₂NH (1%)	6,5 h	99
3	t.a.	-	72 h	7
4	U.S. amp. 40%	Et ₂ NH (1%)	20 min	27
5	U.S. amp 60%	Et₂NH (1%)	10 min	69
6	U.S. amp 80%	Et ₂ NH (1%)	10 min	35
7	U.S. amp 60%	Et ₂ NH (5%)	10 min	68
8	M.O. 100°C	Et ₂ NH (1%)	20 min	68
9	M.O. 100°C	Et ₂ NH (1%)	30 min	28
10	M.O. 80°C	Et ₂ NH (1%)	20 min	53
11	M.O. 50°C	Et ₂ NH (1%)	30 min	78
12	M.O. 50°C	Et₂NH (3%)	30 min	84

^aReações realizadas utilizando a azida **5** (0,25 mmol), o β -cetoésteres **6** (0,25 mmol) em 0,25 mL de DMSO.

Com base nos dados obtidos a partir dos experimentos realizados visando a condição ideal para a reação de síntese do piridinoseleno-triazóis (**7a**) determinou-se que a melhor condição de reação seria a descrita na linha 2 da tabela 1. Essa condição foi estendida para diferentes β -cetoésteres e 3-azido-2-selenoaril-piridinas e os resultados obtidos até o momento estão apresentados no Esquema 3.



Esquema 3. Piridinoseleno-triazóis **7b-d** obtidos.

4. CONCLUSÃO

Em suma, foi desenvolvida uma metodologia para a obtenção de piridinoseleno-triazóis **7** pela reação de 3-azido-2-selenoaril-piridina **5** com β -Cetoésteres **6** utilizando Et₂NH como organocatalisador em DMSO a temperatura ambiente. A metodologia desenvolvida é branda e não necessita do uso de metais de transição. Os produtos desejados foram obtidos em excelentes rendimentos e a união de unidades como selênio, piridina e triazol trazem para essas novas moléculas sintetizadas um grande potencial farmacológico.

5. BIBLIOGRAFIA

- CLAYDEN, J.; GREEVS, N.; WARREN, S.; WOTHERS, P.; **Organic Chemistry**. Oxford, Oxford University Press, 2001. Cap. 43, p.1167-1168.
- SEUS, N.; GONÇALVES, L. C.; DEOBALD, A. M.; SAVEGNAGO, L.; ALVES, D.; PAIXÃO, M. W. Synthesis of arylselanyl-1H-1,2,3-triazole-4-carboxylates by organocatalytic cycloaddition of azidophenyl arylselenides with β -keto-esters.; **Tetrahedron**, Oxford, v. 68, p. 10456-10463, 2012.
- DEOBALD, A. M.; CAMARGO, L. R. S.; TABARELLI, G.; HORNER, M.; RODRIGUES, O. E. D.; ALVES, D.; BRAGA, A. L.; Synthesis of azido arylselenides and azido aryldiselenides: a new class of selenium nitrogen compounds. **Tetrahedron Letters**, v. 51, p. 3364-3367, 2010.
- SCHUMACHER, R. F.; ROSÁRIO, A. R.; SOUZA, A. C. G.; ACKER, C. I.; NOGUEIRA, C. W.; ZENI, G. The potential antioxidant activity of 2,3-dihydro-selenophene, a prototype drug of 4-aryl-2,3-dihydro-selenophenes **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 19, p. 1418-1425, 2011.
- THUROW, S.; WEBBER, R.; PERIN, G.; LENARDÃO, E. J.; ALVES, D.; Glycerol/hypophosphorous acid: an efficient system solvent-reducing agent for the synthesis of 2-organylselanyl pyridines. **Tetrahedron Letters**, Oxford, v. 54, p. 3215-3218, 2013.