

SÍNTESE DE SELANILTRIAZOIL CARBOXAMIDAS VIA REAÇÕES DE CICLOADIÇÃO ENAMINO-AZIDA

GABRIEL PEREIRA DA COSTA¹; NATALIA SEUS²; BRUNA GOLDANI²; DIEGO ALVES³

¹Universidade Federal de Pelotas – Curso de Química Industrial Bacharelado – gabrielpdacosta@hotmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos – nataliaseusd@hotmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos – goldanibruna@gmail.com

³Universidade Federal de Pelotas – Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos – dsalves@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

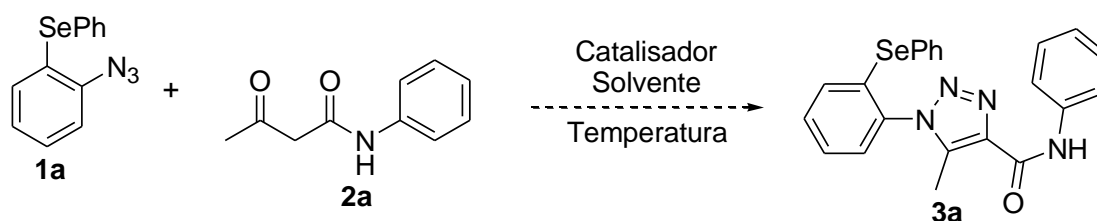
Os compostos heterocíclicos são de suma importância quando se refere ao fato de estarem presentes em inúmeros compostos farmacêuticos, estes possuindo diversas atividades farmacológicas como: antiviral, antitumoral, antifúngica, anti-inflamatória, analgésica, dentre outras.¹ Já os heterocíclicos aromáticos de cinco membros, que possuem átomos de nitrogênio, são denominados azóis. Dentro destes existem uma classe chamada de triazóis,² e estes compostos tem despertado um grande interesse por possuírem uma vasta aplicação as quais vão desde fármacos, agroquímicos ate explosivos.³

Uma outra classe que desperta um grande interesse, são compostos que possuem selênio, telúrio e enxofre em sua estrutura, principalmente por participarem de reações altamente seletivas⁴ e possuírem potencial biológico.⁵

Seguindo essa linha, cresce então o interesse pela síntese de compostos que possuem o núcleo triazólico e o átomo de selênio. Com isso já é descrito na literatura diversas metodologias sintéticas para a obtenção desses compostos, que fazem o uso de sais de cobre como catalisador.⁶ Porém essas metodologias restringem a aplicação biológica, pois o uso de metais de transição, como o cobre, pode gerar danos em alguns sistemas estudados.⁷

Para contornar esse problema vem sendo utilizado uma alternativa que é o uso de organocatalisadores, substituindo assim o uso de metais como catalisadores nas reações de ciclo-adição 1,3-dipolar.⁸

Com base no que foi exposto, este trabalho tem como objetivo a síntese de uma nova classe de compostos, as arilselaniltriazoil carboxamidas (**3**) através de reações de cicloadição enamino-azida entre arilselanilfenilazidas (**1**) com β -cetoamidas (**2**), utilizando organocatalisador (Esquema 1).



Esquema 1

2. METODOLOGIA

A fim de identificar as condições apropriadas para a reação cicloadição enamino-azida, dessa forma realizou-se inicialmente a reação entre 3-oxo-*N*-fenilbutanamida (**2a**) (0,3mmol) e 2 arilselanilfenilazida (**1a**) (0,3 mmol) em DMSO (0,6mL) como solvente juntamente com 10 mol% de pirrolidina como catalisador e temperatura de 70 °C. Após 4 horas a reação foi purificada por cromatografia em coluna, utilizando-se sílica gel 60 como fase estacionaria e uma mistura de hexano/acetato de etila como fase móvel, obtendo-se o produto desejado com um rendimento de 90%.

O produto obtido foi caracterizado por CG-MS e mesmo com um rendimento satisfatório decidiu-se aperfeiçoar as condições reacionais, onde para isso, foi avaliado catalisador, influência da temperatura e diferentes solventes.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Primeiramente foi testada a reação na presença de outros organocatalisadores. Quando foi utilizada a *L*-prolina (10 mol%), mesmo depois de 48 h não foi obtido produto. Uma melhora no desempenho da reação foi observada quando utilizado Et₂NH (10 mol%) onde o produto foi obtido com rendimento de 93% em apenas 2 h.

A fim de testar a influência da temperatura nessa reação, realizou-se a reação à temperatura ambiente, porém houve um decréscimo no rendimento, onde o produto foi obtido com 84%.

Utilizando ainda temperatura ambiente, diminui-se a quantidade DMSO para 0,3 mL e dois ensaios foram promovidos com os catalisadores efetivos testados. No caso da Et₂NH o rendimento foi de 85% e quando a pirrolidina foi utilizada após 4 h de reação o produto foi obtido com apenas 69% de rendimento.

Notou-se que a Et₂NH seria o catalisador ideal para a reação, sendo assim, realizou-se a reação sob 70 °C e o produto desejado foi obtido com um rendimento de 87% utilizando 10 mol% de catalisador. Ao diminuir a quantidade de Et₂NH para 5 mol% e 1 mol% na presença de 0,3 mL de DMSO a 70 °C foi observado uma diminuição do rendimento da reação para 78% e 65% respectivamente .

Ao promover a reação à temperatura ambiente com 5 mol% de catalisador, um rendimento satisfatório de 83% foi observado. Quando utilizou-se essas condições reacionais sob atmosfera de N₂, o mesmo rendimento foi observado. Testou-se ainda a reação na presença de 1 mol% de catalisador à temperatura ambiente e o rendimento reacional diminuiu para 72%, mesmo após um período de 12 h.

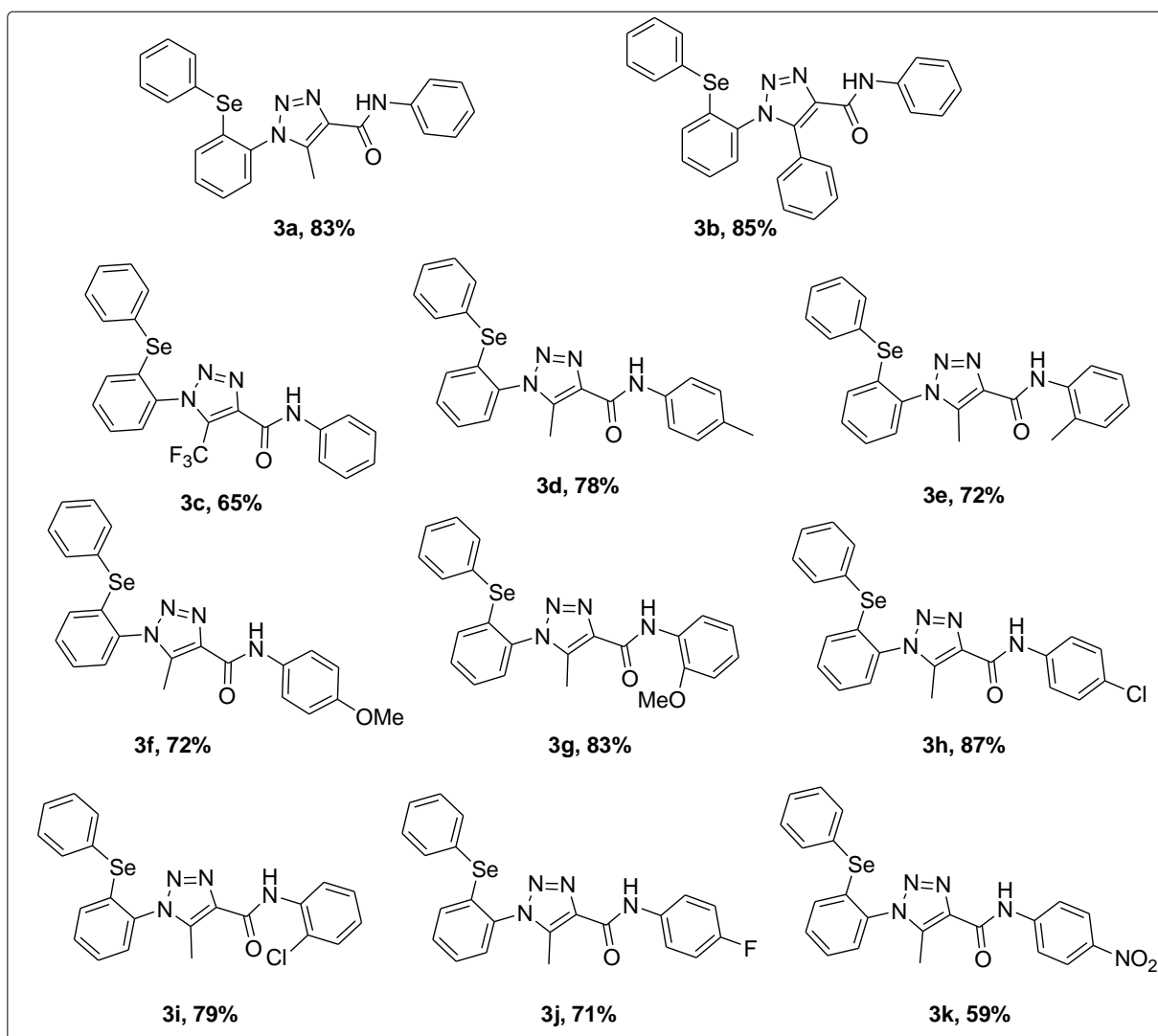
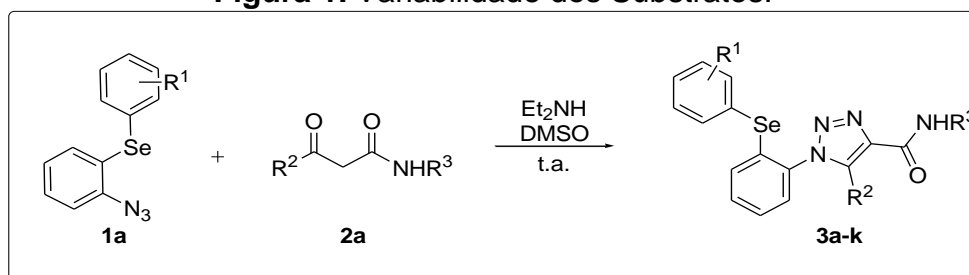
Realizaram-se ensaios sem a adição do organocatalisador e nestes casos, não foi observado a formação do produto tanto ao utilizar à temperatura ambiente, quanto 70 °C, mesmo em períodos de 48 h, dessa forma, fica evidente a importância do mesmo para a formação do produto (**3a**).

Assim, analisando os resultados foi escolhida como melhor condição reacional o uso de 0,3 mmol da 3-oxo-*N*-fenilbutanamida (**2a**) e 0,3 mmol da 2-arilselanilfenilazida (**1a**), na presença de 5 mol% de Et₂NH como catalisador em 0,3 mL de DMSO como solvente e a temperatura ambiente. Com essa metodologia simples para as reações de cicloadição, ampliou-se o escopo da

reação variando diferentes substituintes R^1 e R^2 das β -ceto-amidas, que podem ser substituintes arila e alquila, dessa maneira obtendo uma variedade de moléculas sintetizadas.

Os resultados mostrados na Figura 1 demonstram que a metodologia foi eficaz, sendo que as arilselanyltriazoil carboxamidas (**3a-k**) foram obtidas com rendimentos de bons a excelentes. Após todos os compostos serem obtidos e purificados, os mesmos foram identificados por espectroscopia de massas e análise de ressonância magnética nuclear de carbono 13 (RMN ^{13}C) e hidrogênio (RMN ^1H), cujas estruturas propostas foram comprovadas por meio dos dados obtidos.

Figura 1. Variabilidade dos Substratos.



4. CONCLUSÃO

Considerando o que foi apresentado para a síntese de 1,2,3 triazóis contendo o átomo de selênio em suas estruturas, podemos concluir que a metodologia foi eficaz para a síntese dos compostos **3a-k**, através da reação de cicloadição 1,3-dipolar entre arilselanilfenilazidas (**1**) e β -cetoamidas (**2**), sendo que os produtos foram obtidos com rendimentos que variaram de bons a excelentes, através de condições reacionais brandas e de uma metodologia simples.

5. . REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- (a) Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. F. Em *Química Medicinal: As Bases Moleculares de ação de Fármacos*, Artmed Editora, Porto Alegre, RS, 2001, 53. (b) Gilman, A. G.; Rall, T. W.; Nies, A. S.; Taylor, P. Em *Goodman & Gilman - As Bases Farmacológicas da Terapêutica*, 8a ed., Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, RJ, **1991**.
- 2- (a) Katritzky, A. R.; Pozharskii, A. F. Em *Handbook of Heterocyclic Chemistry, Second Edition*; Pergamon: Oxford, **2000**. (b) Eicher, T.; Hauptmann, S. Em *The Chemistry of Heterocycles, Second Edition*; Wiley-VCH, **2003**.
- 3- Grimmett, M. R. Em *Comprehensive Organic Chemistry*, Barton, D., Ollis, D., Eds.; Pergamon Press: Reino Unido, **1979**.
- 4- (a) Perin, G.; Lenardao, E. J.; Jacob, R. G.; Panatieri, R. B. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 1277. (b) Zeni, G.; Ludtke, D. S.; Panatieri, R. B.; Braga, A. L. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 1032. (c) Petraghani, N.; Stefani, H. A. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1613. (d) Comasseto, J. V.; Gariani, R. A. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 8447.
- 5- Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6255.
- 6- (a) Deobald, A. M.; Camargo, L. R. S.; Hörner, M.; Rodrigues, O. E. D.; Alves, D.; Braga, A. L.; *Synthesis* **2011**, 2397. (b) Saraiva, M. T.; Seus, N.; Souza, D.; Rodrigues, O. E. D.; Paixão, M. W.; Jacob, R. G.; Lenardão, E. J.; Perin, G.; Alves, D. *Synthesis*, **2012**, *44*, 1997.
- 7- (a) Johnson, J. A.; Baskin, J. M.; Bertozzi, C. R.; Koberstein, J. T.; Turro, N. *J. Chem. Commun.* **2008**, 3064. (b) Gierlich, J.; Burley, G. A.; Gramlich, P. M. E.; Hammond, D. M.; Carell, T. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3639.
- 8- Ramachary, D. B.; Ramakumar, K.; Narayana, V. V. *Chem, Eur. J.* **2008**, *14*, 9143.