

ORGANOCATÁLISE NA SÍNTESE DE ARILSELANIL-1H-1,2,3-TRIAZÓIS: REAÇÕES ENTRE ARILSELANIL FENILAZIDAS COM β -CETOESTERES

SACRAMENTO, Manoela¹; SEUS, Natalia²; ALVES, Diego²

¹ Universidade Federal de Pelotas – Curso de Química Industrial Bacharelado – manoelasacramento@hotmail.com; ² Universidade Federal de Pelotas, Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos – diego.alves@ufpel.edu.com

1. INTRODUÇÃO

Compostos heterocíclicos são de extrema importância em química orgânica, podendo ser obtidos através de fontes naturais ou sintéticas.¹ Em destaque estão os compostos nitrogenados, por estarem presentes em uma variedade de fármacos mundialmente consumidos.^{2,3} Os heterocíclis aromáticos de cinco membros que contém três átomos de nitrogênio em sua estrutura são denominados triazóis,⁴ estes tem despertado interesse por sua vasta aplicação, as quais vão desde explosivos até agroquímicos e fármacos.⁵

Outra classe de grande interesse em síntese orgânica são os compostos que contém selênio e telúrio em sua estrutura, por serem atraentes alvos sintéticos, participarem de reações altamente seletivas,⁶ e principalmente pelo potencial biológico que estes compostos apresentam.⁷

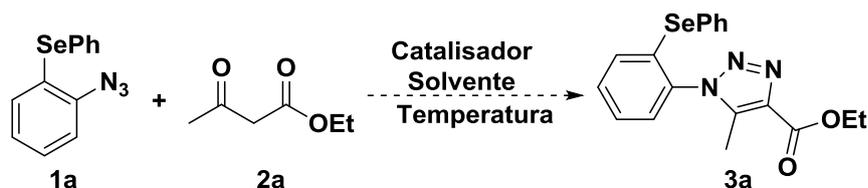
Neste sentido, cresce o interesse pela síntese de estruturas que contenham o núcleo triazólico e átomo de selênio. Diversas metodologias sintéticas são descritas, as quais fazem o uso de sais de cobre como catalisador.⁸ Porém, o uso de metais de transição restringe a aplicação em química biológica, visto que a presença destes pode gerar danos em alguns sistemas estudados.⁹ Uma alternativa que vem sendo utilizada é o uso de organocatalisadores com a finalidade de substituir o uso de metais como catalisador em reações de cicloadição 1,3-dipolar.¹⁰

Em vista do que foi exposto, o objetivo deste trabalho é a síntese de organosseleno-1,2,3-triazóis, através da reação entre arilselanil fenilazidas (**1**) e β -cetoesteres (**2**), utilizando organocatalisador (Esquema 1), e como fonte alternativa de energia para diminuir os tempos reacionais, foi utilizado irradiação de micro-ondas (Esquema 2).

2. METODOLOGIA

A fim de estabelecer a melhor condição reacional, realizou-se inicialmente a reação entre a arilselenoazida (**1a**) (0,25 mmol) e acetoacetato de etila (**2a**) (0,25 mmol) utilizando DMSO (0,25 mL) como solvente e Et₂NH (10 mol%) como catalisador a 70 °C (Esquema 1). Após 2 h de reação, o produto foi purificado por cromatografia em coluna, utilizando-se sílica gel 60 como fase estacionária e uma mistura de hexano/acetato de etila como fase móvel, obtendo-se o produto desejado com um rendimento de 98%.

O produto obtido foi caracterizado por CG-MS e apesar do rendimento do ter sido satisfatório, aperfeiçoaram-se as condições reacionais avaliando-se catalisador, influência da temperatura e diferentes solventes.



Esquema 1

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Realizou-se a reação a 50 °C e o produto foi obtido com 95% de rendimento, em condições ambiente de temperatura o produto foi obtido com rendimento de 95% em 3 h de reação.

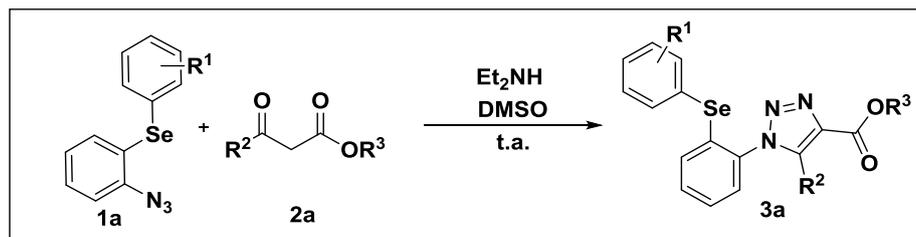
Com as condições de temperaturas satisfatórias, algumas reações foram realizadas variando os organocatalisadores, e os rendimentos obtidos não foram satisfatórios se comparados ao resultado anterior, mesmo em um tempo reacional de 48 h. Ao modificar o solvente, para DMF ou tolueno mesmo após um período longo de reação o produto foi obtido com rendimentos de 75% usando DMF e não foi obtido usando tolueno.

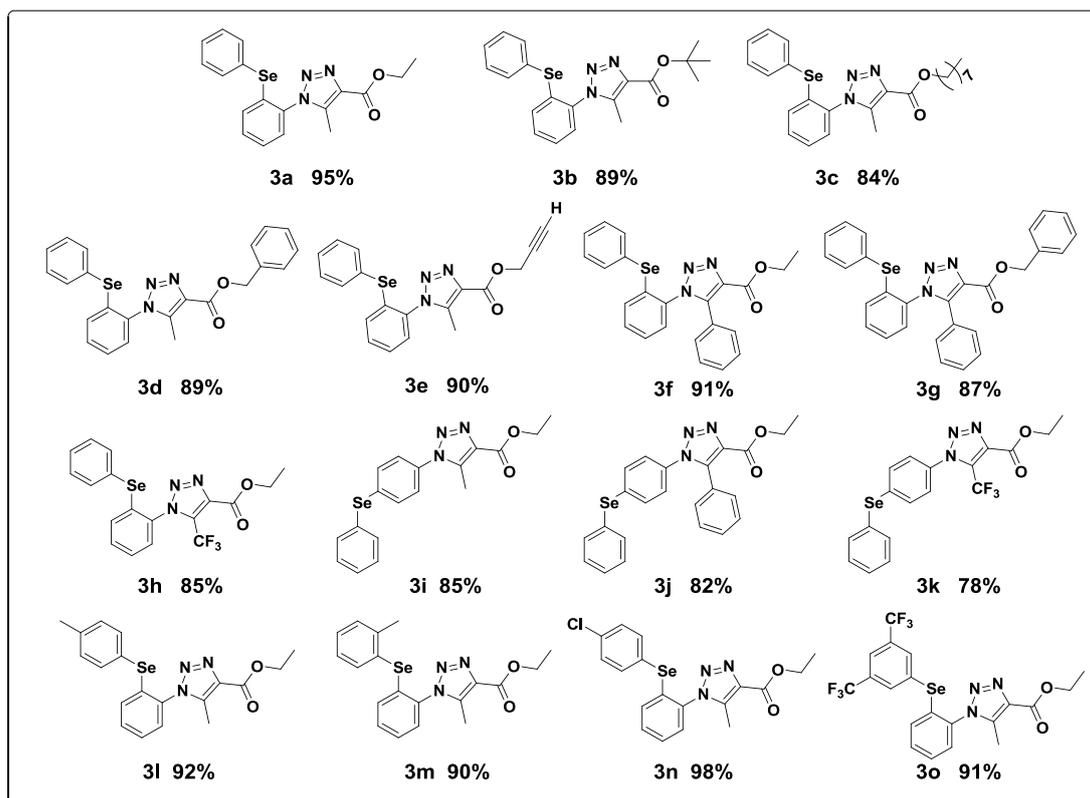
Verificou-se então, qual seria a quantidade ideal de catalisador para esse tipo de reação, e ótimos resultados foram obtidos quando diminuímos para 5 mol%, 95% de rendimento e ao utilizar 1 mol% de catalisador o rendimento baixou para 84%. Porém, ao aumentar para 1,2 eq. de arilselenoazida a reação se procedeu em 4 h e o rendimento foi de 95%. Quando um excesso do acetoacetato de etila (1,2 eq.) foi utilizado um rendimento de 85% foi obtido. Por fim, realizou-se a reação na ausência de catalisador, comprovando a necessidade deste para a formação do produto, pois, após um período de 48 h somente os materiais de partida foram observados no meio reacional.

Foi possível observar que as melhores condições para a obtenção do selenotriazolil carboxilato (**3a**) se deram ao utilizar arilselenoazida (**1a**) (1,2 eq.), β -cetoester (**2a**) (0,25 mmol), Et_2NH (1 mol%) como organocatalisador, DMSO como solvente, à temperatura ambiente e frasco aberto. Com essa metodologia simples e eficiente para as reações de cicloadição, ampliou-se o escopo da reação variando os substratos de acordo com a reação otimizada.

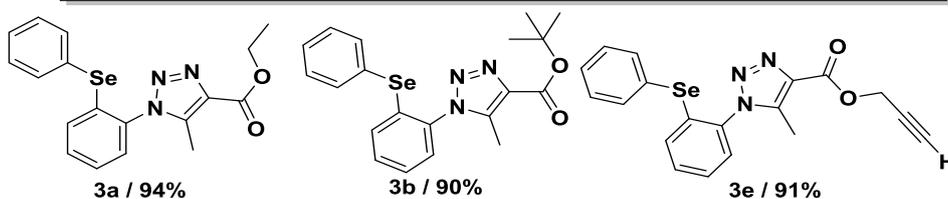
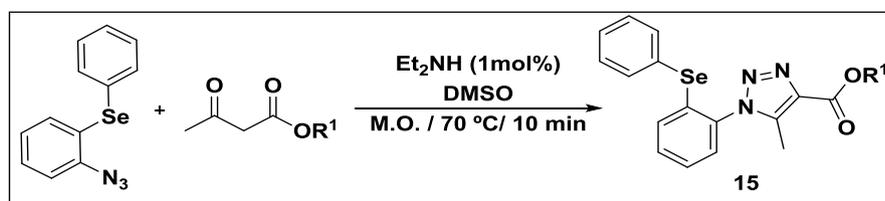
Os resultados apresentados na Tabela 1 mostram que o método utilizado, mostrou-se eficiente, sendo que os selenotriazolóis (**3a – o**) foram obtidos com rendimentos de bom a excelentes. Após serem isolados os selenotriazolóis obtidos, foram identificados por espectrometria de massas e análise de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ^1H) e carbono 13 (RMN ^{13}C), cujos dados obtidos comprovaram as estruturas propostas.

Tabela 1. Variabilidade dos substratos.





Adicionalmente, na tentativa de reduzir o tempo reacional, realizou-se a síntese dos triazóis através da reação entre a arilzelenoazida (**1a**) (1,2 eq.), acetoacetato de etila (**2a**) (0,25 mmol), Et_2NH (1 mol%) e DMSO (0,25 mL) utilizando irradiação de micro-ondas.



Esquema 2

Alguns ensaios foram realizados, onde analisou-se diferentes tempos e temperaturas até a obtenção da melhor condição para este tipo de reação, na qual foi obtido 94% de rendimento em um tempo de 10 min com temperatura de 70 °C. Ampliou-se a variabilidade do método reagindo a fenilselenoazida (**1a**) com diferentes β -cetoésteres, e em todos os casos os produtos desejados foram obtidos com excelentes rendimentos que variaram de 90% a 94% (Esquema 2).

4. CONCLUSÃO

Considerando o que foi proposto para a síntese de 1,2,3-triazóis contendo selênio em suas estruturas e analisando os resultados obtidos até o presente momento, podemos concluir que a metodologia foi eficaz para a síntese dos compostos **3a-o**, através da reação de cicloadição 1,3-dipolar entre arilselenoazidas (**1**) e β -cetoesteres (**2**). Os produtos foram obtidos em bons a excelentes rendimentos através de uma metodologia simples e sob condições brandas de reação. Cabe ainda salientar que a reação também se mostrou efetiva ao utilizar a irradiação de micro-ondas como fonte alternativa de energia, diminuindo os tempos reacionais.

5. REFERÊNCIAS

1. Eicher, T.; Hauptmann, S.; *The Chemistry of Heterocycles Second Edition*, Wiley-VCH, **2003**.
2. Roth, H. J.; Kleemann, A.; Beisswenger, T.; *Pharmaceutical Chemistry Drug Synthesis*, Chichester: Ellis Harwood, 1988; Tavares, W.; *Manual de Antibióticos e Quimioterápicos Antiinfeciosos*, Atheneu: Belo Horizonte, **1996**.
3. Gilman, A. G.; Rall, T.W.; Nies, A. S.; Taylor, P.; *Goodman & Gilman - As Bases Farmacológicas da Terapêutica*, 8a ed., Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, **1991**.
4. (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**.
5. Grimmett, M. R. Em *Comprehensive Organic Chemistry*, Barton, D., Ollis, D., Eds.; Pergamon Press: Reino Unido, **1979**.
6. (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.
7. Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6255.
8. (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.
9. (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.
10. Ramachary, D. B.; Ramakumar, K.; Narayana, V. V. *Chem, Eur. J.* **2008**, *14*, 9143.