

SÍNTESE DE ARILSELANIL-1*H*-1,2,3-TRIAZÓIS ENTRE ARILSELANILFENILAZIDA COM BENZOILACETONITRILAS

SACRAMENTO, Manoela¹; SEUS, Natalia²; ALVES, Diego³

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 – nataliaseusd@hotmail.com;

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

1. INTRODUÇÃO

Compostos heterocíclicos são de extrema importância em química orgânica, podendo ser obtidos através de fontes naturais ou sintéticas,¹ destacando-se 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 Outra classe de grande interesse em síntese orgânica são os compostos que contém em sua estrutura um átomo de selênio, por serem atraentes alvos sintéticos e participarem de reações altamente seletivas.⁵

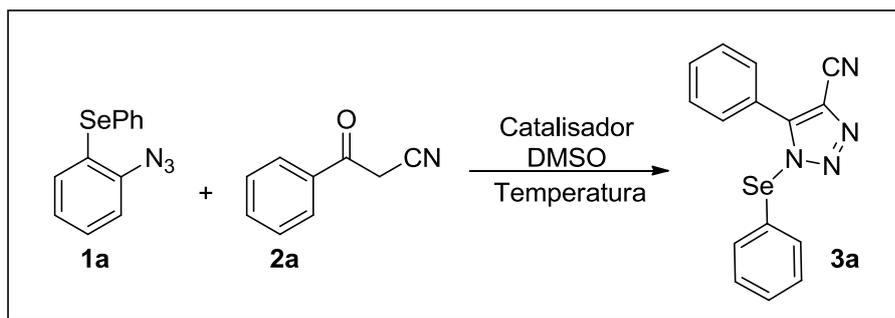
Neste contexto, cresce o interesse pela síntese de estruturas que contenham o núcleo triazólico e átomo de selênio. Diversas metodologias sintéticas são descritas, as quais fazem o uso de sais de cobre como catalisador.⁶ Porém, o uso de metais de transição restringe sua aplicação em química biológica, visto que a presença destes pode causar danos em alguns sistemas estudados.⁷ Uma alternativa que vem sendo utilizada é o uso de organocatalisadores com a finalidade de substituir o uso de metais como catalisadores em reações de cicloadição 1,3-dipolar.⁸

Assim como os compostos contendo núcleo triazólico bem como átomos de selênio, outra classe de compostos amplamente exploradas na literatura são as que contêm nitrilas, visto que estas podem ser utilizadas como intermediários sintéticos, na síntese de fármacos e precursores em diversas reações.⁹

Diante do que foi exposto, tendo em vista a lacuna ainda existente no que diz respeito a síntese de triazóis contendo em sua estrutura átomos de selênio, o objetivo deste trabalho é sintetizar uma variedade de arilseleniltriazol carbonitrilas através de reação de cicloadição 1,3-dipolar utilizando organocatalisador.

2. METODOLOGIA

Baseado em metodologias para a síntese de compostos que contenham núcleo triazólico já descritas na literatura⁸, realizamos uma série de estudos para identificar a melhor condição reacional. Para otimizar tais condições, realizou-se inicialmente a reação entre a arilselanilfenilazida (**1a**) (0,25 mmol) e benzoilacetoneitrila (**2a**) (0,25 mmol) utilizando DMSO (0,25 mL) como solvente e Et₂NH (10 mol%) como catalisador a 70 °C (Esquema 1). Após 2h de reação, o produto foi purificado por cromatografia em coluna (CC), 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%.



Esquema 1

Apesar do rendimento do produto obtido ter sido satisfatório, aperfeiçoaram-se as condições reacionais avaliando-se a necessidade de catalisador, influência da temperatura e diferentes solventes.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após ser confirmado o produto por CG-MS, foram otimizadas as condições reacionais, onde optou-se proceder em condições ambientes de temperatura, e o produto foi obtido após 3h de reação com rendimento de 95%.

Com as condições de temperatura satisfatórias, passou-se a analisar o melhor organocatalisador. Algumas reações foram realizadas, utilizando glicina, *L*-prolina, pirrolidina, piperidina, morfolina e Et₃N como catalisador e os rendimentos obtidos não foram satisfatórios se comparados ao resultado anterior, em um tempo reacional de 48h. Ao modificar o solvente, para DMF ou tolueno mesmo após um período longo de reação o produto foi obtido com rendimentos de 75% e traços respectivamente.

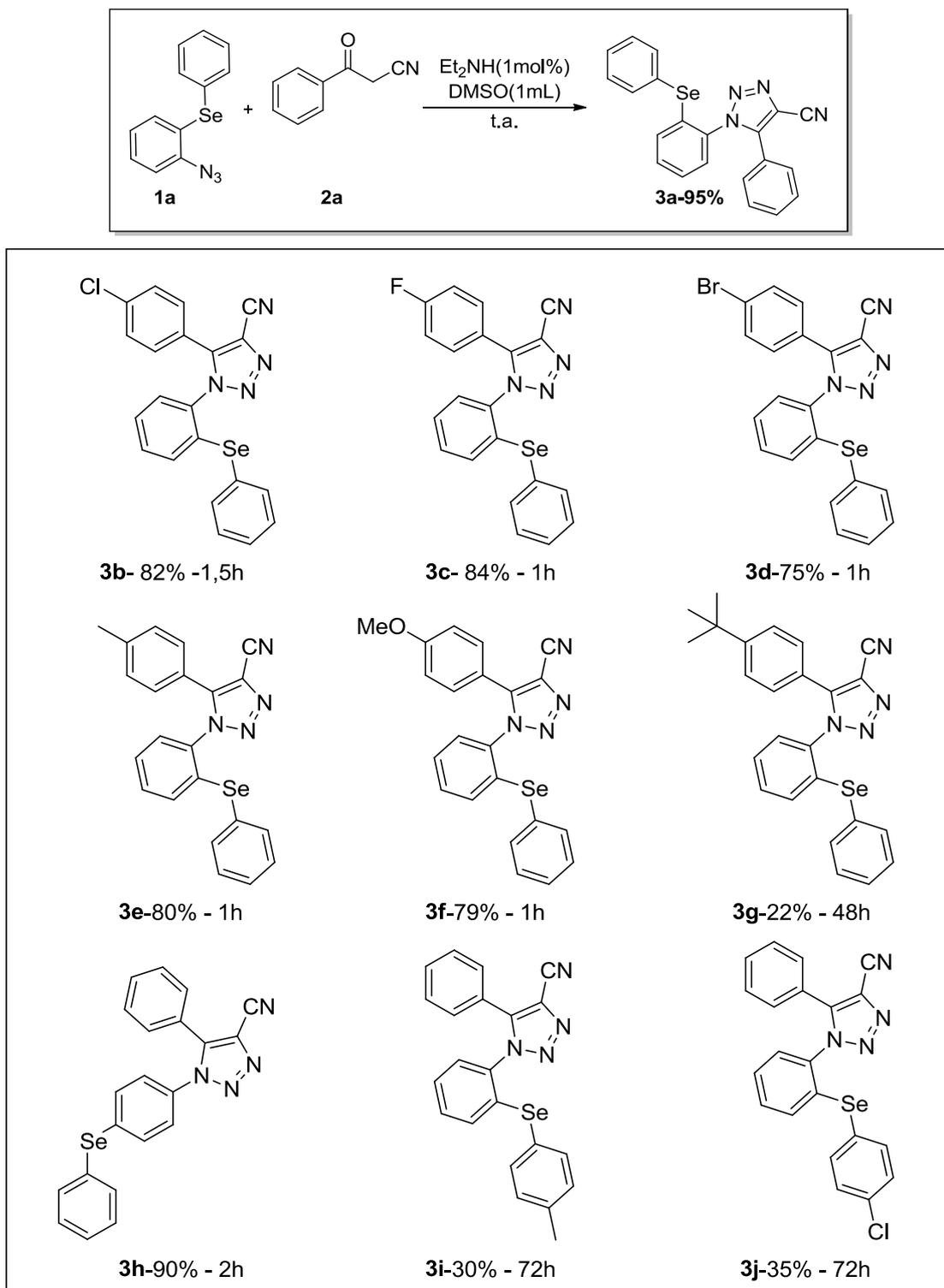
Verificou-se então, qual seria a quantidade ideal de catalisador para esse tipo de reação. Quando utilizou-se 5 mol% foi obtido 95% de rendimento e ao utilizar 1 mol% de catalisador o rendimento baixou para 84%.

Realizou-se a reação utilizando um excesso da arilselanilfenilazida (**1a**) (0,275 mmol), sendo assim, a reação se procedeu em 4h e o rendimento foi de 95%. Quando um excesso do benzoilacetone nitrila (0,275 mmol) foi utilizado um rendimento inferior foi observado.

Por fim, realizamos a reação na ausência de catalisador, comprovando a necessidade deste para a formação do produto, pois, após um período de 48h somente os materiais de partida foram observados no meio reacional.

Foi possível observar que as melhores condições para a obtenção do arilselaniltriazol carbonitrila (**3a**) se deram ao utilizar arilselanilfenilazida (**1a**) (0,275 mmol), benzoilacetone nitrila (**2a**) (0,25 mmol), Et₂NH (1 mol%) como organocatalisador, DMSO como solvente, à temperatura ambiente e frasco aberto. Tendo em mãos essa metodologia simples e eficiente para as reações de cicloadição, ampliou-se a variabilidade da reação utilizando uma série de benzoilacetone nitrilas bem como as arilselanilfenilazidas de acordo com a reação otimizada.

Figura 1. Variabilidade de arilselanilfenilazidas e das benzoilacetonitrilas.



Os resultados apresentados na Figura 1 demonstram que o método utilizado para estas reações mostrou-se eficiente, visto que na maioria dos exemplos foram obtidos rendimentos que variaram de 95% a 75% (Figura 1), ao se utilizar um grupamento estericamente impedido foi necessário um período de 72 h para se obter o produto com 22% de rendimento (Figura 1, **3g**).

Foram variadas também as arilselanilfenilazidas, onde foi obtido rendimento de 90% quando utilizada 4-arilselanilfenilazida (Figura 1, 3 h). Porém ao utilizar azidas contendo grupos doadores e retiradores de elétrons ligados a porção arilselanil foi necessário realizar a reação sob temperatura de 70 °C e por um período de 24 h (Figura 1, 3h-j)

Após serem isolados os arilselaniltriazóis carbonitrilas obtidos, foram identificados por espectrometria de massas e espectroscopia de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono, cujos dados obtidos comprovaram as estruturas propostas.

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-j**, através da reação de cicloadição 1,3-dipolar entre arilselenoazidas e benzoilacetoneitrilas. Os produtos foram obtidos em bons a excelentes rendimentos através de uma metodologia simples e sob condições brandas.

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. (a) Perin, G.; Lenardao, E. J.; Jacob, R. G.; Panatieri, R. B. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 1277. (b) Freudendahl, D. M.; Shahzad, S. A.; Wirth, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1649. (c) Zeni, G.; Ludtke, D. S.; Panatieri, R. B.; Braga, A. L. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 1032. (d) Zeni, G.; Braga, A. L.; Stefani, H. A. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 731. (e) Petraghani, N.; Stefani, H. A. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1613. (f) Comasseto, J. V.; Gariani, R. A. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 8447.
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. (a) Ramachary, D. B.; Ramakumar, K.; Narayana, V. V. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 9143 (b) Danence, L. J. T.; Gao, Y.; Li, M.; Huang, Y.; Wang, J. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 3584 (c) Belkheira, M.; Abed, D. E.; Pons, J-M.; Bressy, C. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 12917; (d) Wang, L.; Peng, S.; Danence, L. J. T.; Gao, Y.; Wang, J. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 6088; (e) Yeung, D. K. J.; Gao, T.; Huang, J.; Sun, S.; Guo, H.; Wang, J. *Green Chem.* **2013**, *15*, 2384; (f) Ramachary, D. B.; Shashank, A. B. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 13175; (g) Li, W.; Du, Z.; Huang, J.; Jia, Q.; Zhang, K.; Wang, J. *Green Chem*, **2014**, *16*, 3003.
9. (a) Kukushkin, V. Y.; Pombeiro, A. J. L. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1771. (b) Romero, M.; Renard, P.; Caignard, D. H.; Atassi, G.; Solans, X.; Constans, P.; Bailly, C.; Pujol, M. D. J. *Med. Chem.* **2007**, *50*, 294.