

SÍNTESE DE ORGANOSSELENO-TRIAZOIS VIA REAÇÕES DE CICLOADIÇÃO 1,3-DIPOLAR

DUARTE, Luis F. B.¹ SEUS, Natália;² ALVES, Diego.³

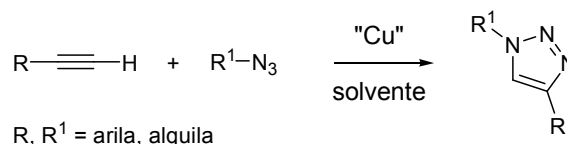
¹Universidade Federal de Pelotas – UFPel, curso de química industrial; ²Universidade Federal de Pelotas –UFPel, PPGQ; ³Universidade Federal de Pelotas – LASOL - CCQFA.
 diego.alves@ufpel.edu.br.

1 INTRODUÇÃO

A importância dos compostos heterocíclicos é incontestável, particularmente no que se refere ao fato do uso como medicamentos. Muitos destes compostos heterocíclicos são fármacos mundialmente consumidos que apresentam atividades farmacológicas diversificadas, tais como: antiviral, antitumoral, antifúngica, anti-inflamatória, analgésica, antiprotozoária e antimicrobiana (BARREIRO e FRAGA, 2001).

Dentre os sistemas heterocíclicos mais estudados encontram-se os 1,2,3-triazóis, que têm despertado muito interesse pelo fato de possuírem um vasto campo de aplicações, que vão desde usos como explosivos, até como agroquímicos e fármacos (GRIMETT, 1979).

Contudo, devido às descobertas mais recentes de metodologias eficientes para obtenção, diversas atividades biológicas e aplicações para 1,2,3-triazóis, o interesse relativo nesta classe de compostos vem aumentando, e, dentre estas rotas sintéticas, destaca-se a cicloadição 1,3-dipolar entre azidas e alquinos terminais catalisadas por sais de Cobre, também denominada “Click Chemistry”, Esquema 1 (KOLB e SHARPLESS, 2008).



Esquema 1

Sharpless e colaboradores desenvolveram sistemas catalíticos a partir de sais de Cobre (II) na presença de agentes redutores para este tipo de reação, gerando espécies de Cobre (I) *in situ* (ROSTOVTSEV, 2005).

Na mesma linha, dentre inúmeras classes de compostos heterocíclicos que vêm sendo preparados, os compostos contendo grupos orgânicos de selênio surgem como uma importante alternativa, que estimula testes bioquímicos ou farmacológicos. A incorporação do átomo de selênio em moléculas orgânicas permite a preparação de inúmeros compostos, com propriedades já reconhecidas.

Adicionalmente, compostos orgânicos de selênio têm atraído considerável atenção em síntese orgânica devido a sua utilidade em um extraordinário número de reações (PERIN et al., 2009), bem como por apresentarem propriedades toxicológicas e farmacológicas (MUGESH et al., 2001).

2 METODOLOGIA (MATERIAL E MÉTODOS)

2.1.Procedimento para a síntese do cloreto de fenilselenometila

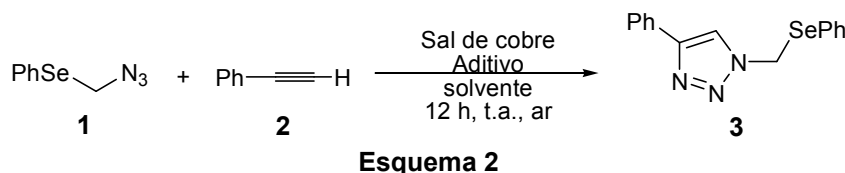
Em um balão de duas bocas munido de condensador de refluxo e sob atmosfera de N₂ contendo disseleneto de difenila (5 mmol), CH₂Cl₂ (20 mL) e EtOH (20 mL), adicionou-se sob forte agitação, pequenas porções de NaBH₄ (7,5 mmol). A mistura reacional foi refluxada por 12 horas. Após este tempo, a mistura reacional foi diluída em acetato de etila (50 mL) e lavada com solução saturada de NaCl (3 x 25 mL) e H₂O (3 x 25 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄ e concentrada sob vácuo. O cloreto de fenilselenometila obtido foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica utilizando-se hexano como eluente.

2.2.Procedimento geral para a síntese da fenilselenometil azida (1)

Em um balão de duas bocas sob atmosfera de nitrogênio, contendo uma solução de 18-crown-6 (0,6 mmol) em DMSO (6 mL), adicionou-se azida de sódio (4,5 mmol) e deixou-se sob agitação por 15 minutos. Após este período, adicionou-se o cloreto de fenilselenometila (3 mmol) apropriado deixando-se a mistura reacional agitando por 48 horas à temperatura ambiente. Após este tempo, a mistura reacional foi diluída em H₂O (30 mL) e lavada com CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄ e concentrada sob vácuo. A fenilselenometil azida **1** obtida foi purificada por cromatografia em coluna de gel de sílica utilizando-se hexano como eluente.

2.3.Síntese de 1-fenilseleno-[1,2,3]-triazol (3)

A partir da síntese do composto **1**, estudamos as melhores condições para as reações de cicloadição 1,3-dipolar, na tentativa de síntese de uma nova classe de compostos, os 1-organo-seleno-[1,2,3]-triazóis. Esquema 2.



Inicialmente, reagindo-se fenilselenometil azida **1** com fenilacetileno **2**, na presença de 5 mol% de CuSO₄·5H₂O, 10 mol% de ascorbato de sódio, utilizando-se uma mistura de H₂O/MeOH (1:1) durante 12h a temperatura ambiente em atmosfera aberta, o produto **3** foi obtido em bom rendimento de 80% (Tabela 1; entrada 1).

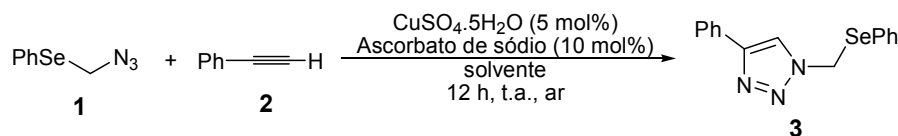
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Procedimento para a Síntese de 1-fenilseleno-[1,2,3]-triazóis (3)

Os resultados obtidos podem ser observados na Tabela 1. Sendo assim, na tentativa de encontrar a melhor condição reacional para a síntese do composto **3**, foi avaliado o melhor sistema de solventes a ser empregado na reação entre a

fenilselenometil azida **1** com fenilacetileno **2**, na presença do sal de cobre e do ascorbato de sódio, conforme descrito na Tabela 1.

Tabela 1: Otimização do solvente.

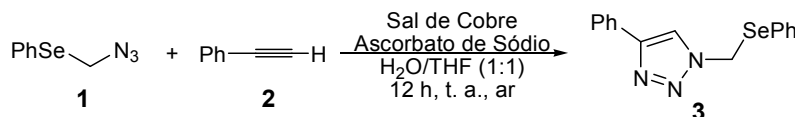


#	Solvente (Proporção)	Rendimento 3 (%) ^a
1	H ₂ O/MeOH (1:1)	80
2	H ₂ O/MeOH (0.5:1)	79
3	H ₂ O/CH ₂ Cl ₂ (1:1)	77
4	H ₂ O/Et ₂ O (1:1)	82
5	H ₂ O/Acetona (1:1)	83
6	H ₂ O/THF (1:1)	88
7	H ₂ O/THF (0.5:1)	47
8	H ₂ O/THF (1:1) ^b	86

^a Rendimento do produto isolado. ^b Reação em atmosfera de nitrogênio.

De posse do melhor sistema de solventes utilizado para estas reações, partiu-se para o estudo do sal de cobre ideal a ser empregado (Tabela 2).

Tabela 2: Otimização do sal de cobre.



#	Sal de Cobre (%)	Ascorbato de Sódio (%)	Rendimento 3 (%) ^a
1	CuSO ₄ ·5H ₂ O (5%)	10%	88
2	CuBr ₂ (5%)	10%	70
3	Cu(OTf) ₂ (5%)	10%	65
4	CuO NPs (5%)	10%	75
5	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O (5%)	10%	94
6	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O (3%)	6%	87
7	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O (1%)	2%	80

^a Rendimento dos produtos isolados.

Após uma análise detalhada dos experimentos realizados até então, considerou-se como condição ideal para a reação de cicloadição 1,3-dipolar ("Click Chemistry") a utilização da fenilselenometil azida **1** (0.5 mmol), fenilacetileno **2** (0.5 mmol), Cu(OAc)₂·H₂O (5 mol%) como catalisador, ascorbato de sódio (10 mol%), H₂O/THF (1:1) (1mL) como solvente, em atmosfera aberta durante 12h a temperatura ambiente, obtendo-se assim o fenilselenometil-[1,2,3]-triazol **3** em 94% de rendimento.

4 CONCLUSÃO

Analisando os resultados obtidos do ponto de vista sintético, destaca-se a obtenção do fenilselenometil azida utilizado como material de partida bons rendimentos. A estratégia sintética adotada propiciou o acesso simples a esta classe de compostos.

No que diz respeito à obtenção dos 1,2,3-triazol 1,4-dissubstituído contendo selênio em sua estrutura, o fenilselenometil-1,2,3-triazol **3** foi obtido de maneira simples, regioespecifica e com excelente rendimento. Futuramente, pretende-se aumentar a variabilidade destas reações, sintetizando-se uma série de arilselenometil-[1,2,3]-triazóis funcionalizados e estas moléculas serão submetidas à avaliação do potencial antioxidante *in vitro* e avaliadas frente a modelos biológicos (leveduras, bactérias patogênicas e células cancerígenas).

5 REFERÊNCIAS

BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. F. Em **Química Medicinal: As Bases Moleculares de ação de Fármacos**, Artmed Editora, Porto Alegre, RS, 2001, 53.

GRIMETT, M. R. Em **Comprehensive Organic Chemistry**; Barton, D.; Ollis, D., eds.; Pergamon Press: Reino Unido, 1979.

KOLB, H. C.; SHARPLESS, K. B. **Drug. Disc. Today** **2008**, 8, 1128.

MUGESH, G.; DU MONT, W. W.; SIES, H.. Chemistry of Biologically Important Synthetic Organoselenium Compounds. **Chem. Rev.** Düsseldorf, v.101, p.2125-2179, 2001.

PERIN, G.; LENARDÃO, E. J.; JACOB, R. G.; PANATIERI, R. B. Synthesis of Vinyl Selenides. **Chem. Rev.** Pelotas, V.109,p.1277-1301, 2009

ROSTOVTSEV, V. V.; GREEN, L. G.; FOKIN, V. V.; SHARPLESS, K.B.. A Stepwise Huisgen Cycloaddition Process: Copper(I)-Catalyzed Regioselective Ligation of Azides and Terminal Alkynes. **Angew. Chem. Int. Ed.** La jolla, v. 41, p. 2596-2599, 2002.