

SÍNTESE ONE-POT DE 3-SELENILIMIDAZO[1,2-a]PIRIDINAS PROMOVIDA POR ULTRASSOM

NELSON MARTINS NASCIMENTO¹; BEATRIZ MÜLLER VIEIRA²; EDER JOÃO LENARDÃO³; RICARDO FREDERICO SCHUMACHER⁴; DIEGO ALVES⁵.

¹Universidade Federal de Pelotas – nelsonnascimento06@gmail.com

²Universidade Federal de Pelotas) – biamvieira14@hotmail.com

³Universidade Federal de Pelotas – elenardao@uol.com.br

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

⁵Universidade Federal de Pelotas – diego.alves@ufpel.edu.br

1. INTRODUÇÃO

Os compostos heterocíclicos têm recebido crescente importância devido ao seu vasto campo de aplicações, como em explosivos, agroquímicos, fármacos e cosméticos. Os heterociclos são caracterizados por serem moléculas cíclicas que possuem em sua estrutura ao menos dois átomos distintos como componentes desse ciclo (BARREIRO; FRAGA, 2001).

Dentro desta linha de raciocínio, surgem as imidazo[1,2-a]piridinas, estruturas que possuem um grupo piridina condensado a um grupo imidazol. Atualmente sabe-se que muitos compostos que apresentam funções biológicas como antifúngicos e anti-helmínticos apresentam unidades de imidazopiridina em sua estrutura (RIVAL *et. al.*, 1993) e que a maior parte dos métodos de síntese dessas moléculas ocorre a partir de várias etapas reacionais (WANG *et. al.*, 2014).

Por outro lado, a literatura científica tem mostrado um crescente interesse dos pesquisadores na síntese e aplicação de compostos organocalcogênio contendo principalmente enxofre e selênio em sua estrutura. Desde o passado, estes compostos têm sido utilizados como intermediários em síntese orgânica, mas hoje sabe-se que muitos deles possuem atividades biológicas de grande importância para a manutenção da vida (NOGUEIRA *et. al.*, 2014). Um exemplo disso é o composto heterocíclico chamado Ebselen, que possui um átomo de selênio em sua estrutura e apresenta uma alta atividade antioxidante (MÜLLER *et. al.*, 1984).

Tendo em vista a importância dos heterociclos e dos compostos orgânicos de selênio, este trabalho visa desenvolver uma metodologia *one-pot* para a síntese de 3-ariselenil-imidazo[1,2-a]piridinas (**4**), utilizando o ultrassom como fonte alternativa de energia uma vez que é de extrema relevância a busca por rotas sintéticas mais seguras, simples e “verdes”.

2. METODOLOGIA

Em um tubo de ensaio, adicionou-se inicialmente a 2-aminopiridina **1** (0,5 mmol; 0,047g), a 2'-bromo-acetofenona **3** (0,5 mmol; 0,0995g), o disseleneto de difenila **2** (0,3 mmol; 0,0936g), iodeto de cobre como catalisador (20 mol%; 0,019g), dióxido de selênio como aditivo (40 mol %; 0,0221) e 0,5 mL de DMSO como solvente. Levou-se o tubo de ensaio à sonda de ultrassom, onde o mesmo, permaneceu sob amplitude de 60% (Esquema 1). Após procedimento de purificação, o produto desejado foi isolado em um rendimento de 36%.



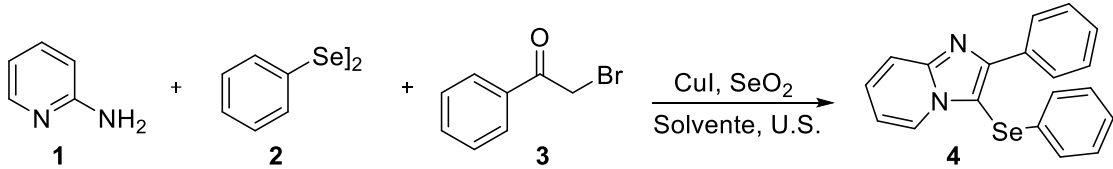
Esquema 1

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir desse resultado preliminar, buscou-se avaliar alguns parâmetros que poderiam estar afetando diretamente o rendimento dessa reação e os resultados estão descritos na tabela 1. Na reação descrita na linha 2, avaliou-se o aumento no tempo de reação, realizando a mesma em 120 minutos, porém, o rendimento obtido manteve-se em 34% (Tabela 1, linha 2). Deste modo, fixou-se o tempo de 60 minutos e avaliou-se a utilização de outros solventes, tais como glicerol, DMF, dioxano e tolueno (Tabela 1, linhas 3-6). Contudo, com o uso destes solventes não observou-se o completo consumo dos reagentes e em alguns casos nem a formação do produto esperado.

Com base na literatura, a reação foi então realizada em duas etapas, mas no mesmo frasco de reação, se a realização de qualquer tipo de isolamento dos possíveis intermediários formados (Tabela 1, linha 7). Nesse experimento, foram adicionados ao tubo de ensaio a 2-aminopiridina (**1**), a 2-bromo-acetofenona (**3**), NaHCO_3 como base e utilizou-se PEG-400 como solvente. Deixou-se estes reagirem por um período de 30 minutos sob ultrassom. Após, o disseleneto de difenila (**2**), o CuI e o SeO_2 foram adicionados a reação e deixou-se reagir por um período adicional de 30 minutos. Sob estas condições, a 3-fenilselenenil-imizado[1,2-a]piridina (**4**) pode ser obtida com um rendimento de 74% após isolamento por cromatografia em coluna usando sílica gel como fase estacionária.

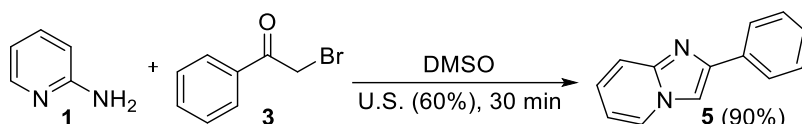
Tabela 1. Otimização das condições reacionais.^a



| Linha | Solvente | Condição | Tempo (min) | Rendimento (4) % ^b |
|-------|----------|----------|-------------|--|
| 1 | DMSO | US | 60 | 36 |
| 2 | DMSO | US | 120 | 34 |
| 3 | glicerol | US | 60 | 32 |
| 4 | DMF | US | 60 | - |
| 5 | tolueno | US | 60 | - |
| 6 | dioxano | US | 60 | - |
| 7 | PEG-400 | US | 30 + 30 | 74 ^c |

^a Condições Reacionais: 0,5 mmol de 2-aminopiridina (**1**); 0,3 mmol de disseleneto de difenila (**2**); 0,5 mmol 2-bromo-acetofenona (**3**); 20 mol% de CuI ; 40 mol% de SeO_2 . ^b Rendimento do produto isolado. ^c Deixou-se os reagentes (**1**) e (**3**) reagir por 30 min na presença de NaHCO_3 , em seguida adicionou-se (**2**); CuI e SeO_2 e deixou-se reagir por adicionais 30 minutos.

Com intuito de avaliar a formação do possível intermediário desse reação, o qual já é descrito na literatura, realizou-se um experimento utilizando-se da 2-aminopiridina (**1**) e a da 2-bromo-acetofenona (**3**) em DMSO sob ultrassom e após 30 minutos todo o material de partida havia sido consumido e a imizado[1,2-a]piridina (**5**) havia sido formada com 90% de rendimento após purificação (Esquema 2).



Esquema 2

4. CONCLUSÕES

Com base nos resultados alcançados até o momento, pode-se inferir que os mesmos são bastante promissores para a síntese *one-pot* de 3-aryl-seleno-imidazo[1,2-a]piridinas (**4**). Ainda, uma vez que dentre os resultados preliminares a melhor condição de reação utilizou-se de PEG-400 como solvente, um polímero de baixa toxicidade, não agressor ao meio ambiente e não volátil, e ultrassom como fonte de energia alternativa, pode-se dizer que a metodologia descrita já respeita os princípios da química verde e sustentável. Por fim, deve-se destacar que estudos buscando aprimorar os parâmetros essenciais dessa metodologia, como solvente, tempo e temperatura ainda estão sob investigação e uma vez encontrada a condição de reação ideal, a versatilidade e limitações da mesma serão avaliadas buscando a síntese de novas 2-aryl-seleno-imidazo[1,2-a]piridinas.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. F. **Química Medicinal: As Bases Moleculares de ação de Fármacos**. Porto Alegre: Artmed, 2001.
- RIVALI, Y.; TAUDOU, A.; ECALLER, R. Synthesis and antifungal activity evaluation of 3-hydroxyimidazo[1,2-a]pyridine and 3-hydroxyimidazo[1,2-a]pyrimidine derivatives. **Farmaco**, v.48, n. 6, p.857-869, 1993.
- WANG, Y.; SAHA, B.; LI, F.; FRETTE, B.; LI, H. An expeditious approach to access 2-arylimidazo[1,2-a]pyridin-3-ol from 2-amino pyridine through a novel Petasis based cascade reaction. **Tetrahedron Letters**, v.55, n.7, p.1281-1284, 2014.
- NOGUEIRA, C. W.; ZENI, G.; ROCHA, J. B. T. Organoselenium and organotellurium compounds: toxicology and pharmacology. **Chemical Reviews**, v.104, n. 12, p.6255-6285, 2004.
- MÜLLER, A.; CADENAS, E.; GRAF, P.; SIES, H. A novel biologically active seleno-organic compound — I. Glutathione peroxidase-like activity in vitro and antioxidant capacity of PZ 51 (Ebselen), **Biochemical Pharmacology**, v.33, n.20, p.3235-3239, 1984.