

SÍNTESE DE 3-SELENIL IMIDAZO[2,1-*b*]TIAZOL CATALISADA POR SAIS DE COBRE

KELVIN SILVA DOS SANTOS¹; RICARDO FREDERICO SCHUMACHER²;
DIEGO ALVES³

¹*Universidade Federal de Pelotas – kelvinsantosquimica@gmail.com*

²*Universidade Federal de Pelotas – ricardo.schumacher@ufpel.edu.br*

³*Universidade Federal de Pelotas – diego.alves@ufpel.edu.br*

1. INTRODUÇÃO

Heterociclos orgânicos são aqueles no qual um ou mais átomos de carbono de um carbociclo é trocado por algum outro átomo, ou seja, um heteroátomo. Na prática os heteroátomos mais comumente encontrados nas moléculas cíclicas são o nitrogênio, o oxigênio e o enxofre. Muitos outros átomos podem ser capazes de formar ligações covalentes estáveis o suficiente para se manter a estrutura cíclica, gerando assim, moléculas de grande interesse na química, biologia e medicina (QUIN, 2010). Dessa forma, a importância dos compostos heterocíclicos é inquestionável no que se refere a seus inúmeros usos como fármacos mundialmente consumidos. Dentre eles, estão os derivados de imidazotiazol, que se caracterizam por serem heterociclos bicíclicos constituídos de um anel imidazólico fundido a um anel de tiazol (BARREIRO, 2001). Nesse contexto, o primeiro fármaco sintetizado que continha a porção imidazotiazol foi o Tetramisol, desenvolvido por volta de 1966. A partir disso, outros fármacos de grande relevância e que contém em sua estrutura a porção imidazotiazol, como exemplo os mostrados na figura 1, foram sintetizados e são atualmente comercializados. Nesse caso, a figura 1 mostra dois medicamentos de uso veterinário, o primeiro chamado de Levamisol e o segundo chamado de Butamisol, ambos apresentando atividade anti-helmíntica (BOWMAN, 2010).

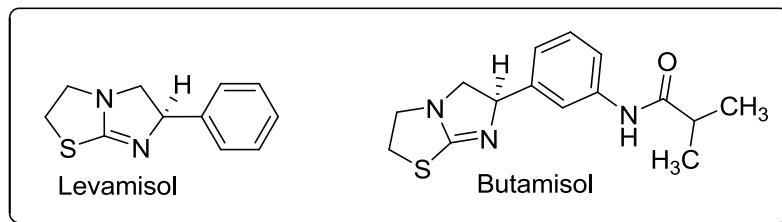


Figura 1: Anti hemínticos que possuem a porção imidazotiazol.

Nesse sentido, a busca por novas metodologias sintéticas e o desenvolvimento de novos compostos orgânicos derivados de heterociclos, faz-se cada vez mais necessário no âmbito da busca de novos medicamentos que possam trazer uma melhor qualidade de vida para as pessoas e os animais.

Por outro lado, compostos orgânicos contendo selênio em sua estrutura vêm recebendo grande destaque da comunidade científica devido a recentes descobertas de atividades farmacológicas relacionadas a eles. Tal atenção é devido à capacidade do selênio de atuar como acceptor de hidrogênio ou doador de elétrons, potencializando moléculas bioativas e alterando a característica química da molécula no sítio enzimático (SCHUMACHER et al, 2011).

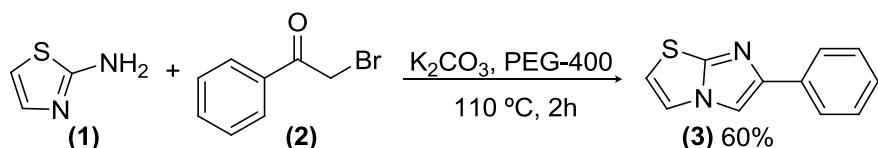
Adicionalmente, compostos orgânicos de selênio têm atraído considerável atenção em síntese orgânica devido a sua simplicidade de síntese e utilidade na

interconversão de grupamentos funcionais, incluindo a formação de novas ligações carbono-carbono (PERIN et al, 2009).

2. METODOLOGIA

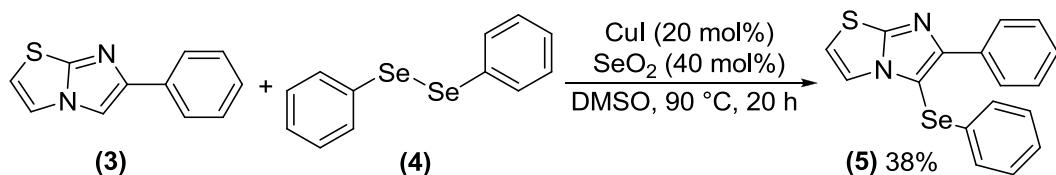
2.1. Síntese do Imidazotiazol

Com base em relatos apresentados na literatura para a síntese de imidazotiazóis, buscou-se uma metodologia alternativa, rápida e eficiente para a formação do composto (**3**). Dessa forma, em um tubo de ensaio, foi adicionado 1 mmol do 2-aminotiazol (**1**) e 1 mmol de 2-bromoacetofenona (**2**), seguido da adição de 0,5 mmol de carbonato de potássio e 4 mL de polietilenoglicol-400 (PEG-400) como solvente. A mistura reacional foi mantida sob agitação durante 2 horas à 110 °C. Dessa maneira, o composto desejado, o imidazotiazol (**3**), foi formado com um rendimento de 60% após purificação por cromatografia em coluna (Esquema 1).



Esquema 1. Síntese do imidazo[2,1-*b*]tiazol (**3**).

Uma vez que confirmada a formação do imidazotiazol (**3**), reagiu-se 0,25 mmol desse, com 0,15 mmol do disseleneto de difenila (**4**) em um tubo de ensaio contendo uma barra de agitação magnética, na presença de uma quantidade catalítica de iodeto de cobre (**I**) (20 mol %) e de dióxido de selênio (40 mol %), e utilizando dimetilsufóxido (DMSO) como solvente (VIEIRA et al, 2015). Assim, após 20 horas de reação a temperatura de 90 °C, o produto de interesse, o 3-selenilimidazo[2,1-*b*]tiazol (**5**), foi obtido com um rendimento de 38%. (Esquema 2).



Esquema 2. Síntese do 3-selenil-imidazo[2,1-*b*]tiazol (**5**).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Uma vez que o produto desejado foi obtido com um rendimento considerado moderado, resolveu-se otimizar as condições de reação. Assim, utilizando-se de 0,25 mmol do imidazotiazol (**3**) e 0,15 mmol do disseleneto de difenila (**4**), diferentes sais de cobre foram testados como possíveis catalisadores e os dados estão apresentados na Tabela 1. Todas as reações foram feitas com temperatura de 90 graus Celsius e com duração padrão de 20 horas. A purificação do produto desejado ocorreu por coluna cromatográfica utilizando-se como eluente a mistura de 90 % de hexano e 10% de acetato de etila.

Tabela 1. Otimização das condições de reação para a obtenção do 3-selenil-imidazo[2,1-*b*]tiazol (**5**).^a

Linha	Catalisador (mol%)	Rendimento de 5 (%)			
			(3)	(4)	(5)
1 ^b	CuI (20)	38			
2	CuI (20)	81			
3	CuCl (20)	85			
4	Cu(OAc) ₂ (20)	5			
5	CuSO ₄ (20)	67			
6	CuBr (20)	90			
7	CuBr (10)	81			
8	CuBr (5)	77			

^a Reação realizada utilizando 0,25 mmol do imidazotiazol (**3**), 0,15 mmol do disseleneto de difenila (**4**), catalisador de cobre e 4 mL de DMSO como solvente a 90 °C. ^b Reação realizada utilizando 40 mol % de SeO₂.

Analizando a Tabela 1, e como já descrito no esquema 2, na linha 1 a reação foi realizada utilizando uma combinação de iodeto de cobre e dióxido de selênio como catalisadores, o que levou a um rendimento isolado de apenas 38% para o produto desejado (**5**). Dessa forma, buscou-se a partir da linha 2 da Tabela 1, verificar qual seria o melhor catalisador de cobre na ausência do dióxido de selênio. Assim, ao realizar a reação utilizando 20 mol% de CuI, o 3-selenil-imidazo[2,1-*b*]tiazol (**5**) foi obtido com 81% de rendimento após purificação em coluna cromatográfica (Tabela 1, linha 2). A partir desse resultado, diferentes sais de cobre foram testados, destacando-se o CuCl, Cu(OAc)₂, CuSO₄ e CuBr (Tabela 1, linhas 3-6). Com base nesses resultados, observou-se que o brometo de cobre (I) destacou-se, levando a formação do produto de interesse em um rendimento de 90 % (Tabela 1, linha 6). Ainda, visando reduzir custos e verificar a quantidade catalítica ideal do CuBr, foram realizadas reações utilizando 10 mol% e 5 mol%, as quais levaram a rendimentos inferiores para o produto (**5**) (Tabela 1, entradas 7 e 8).

Contudo, é importante ressaltar que alguns parâmetros nas condições de reação ainda deverão ser avaliados até se obter a condição ideal, destacando-se a utilização de ligantes, diferentes solventes, menores tempos de reação e temperaturas mais baixas.

4. CONCLUSÕES

Os resultados parciais para a síntese de 3-selenil-imidazo[2,1-*b*]tiazol (**5**) catalisada por sais de cobre obtidos até o momento são bastante promissores, uma vez que o produto de interesse pode ser obtido com um excelente rendimento de 90%. Em relação à otimização das condições de reação, essa ainda está em desenvolvimento uma vez que se sabe que alguns parâmetros devem ser avaliados.

Uma vez que essa etapa estiver concluída, buscar-se-á verificar a versatilidade da metodologia sintética na obtenção de diferentes 3-aryl-selenil imidazo[2,1-*b*]tiazóis, utilizando-se diferentes disselenetos de diarila. Além disso, acredita-se que estes 3-aryl-selenil-imidazotiazóis possam ser promissores no desenvolvimento de novos fármacos.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

QUIN, L. D.; TYRELL, J. A. **Fundamentals of Heterocyclic Chemistry**. Weinheim: Wiley-VCH, 2010.

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

BOWMAN, D D. **Georgis parasitologia veterinárians**, 9^a ed., Veterinary Medicine, Cornell University, Itacha, New York, 2010.

SCHUMACHER, R. F.; ROSÁRIO, A. R.; SOUZA, A. C. G.; ACKER, C. I., NOGUEIRA, C. W.; ZENI, G. The potential antioxidant activity of 2,3-dihydroselenophene, a prototype drug of 4-aryl-2,3-dihydroselenophenes **Bioorganic & Medicinal Chemistry** v. 19, p. 1418-1425, 2011.

PERIN, G.; LENARDÃO, E. J.; JACOB, R. G.; PANATIERI, R. B. Synthesis of Vinyl Selenides **Chemical Reviews** v. 109, p.1277-1301, 2009.

VIEIRA, B. M.; THUROW, S.; BRITO, J. S.; PERIN, G.; ALVES, D.; JACOB, R. G.; SANTI, C.; LENARDÃO, E. J. Sonochemistry: An efficient alternative to the synthesis of 3-selanylindoles using Cul as catalyst **Ultrasonics Sonochemistry**, v. 27, p. 192-199, 2015.