

SÍNTESE DE 5-SELANIL-IMIDAZO[2,1-*b*]TIAZOL CATALISADA POR SAIS DE COBRE

EDUARDO MARTARELO ANDIA SANDAGORDA¹; KELVIN SILVA DOS SANTOS²; RICARDO FREDERICO SCHUMACHER³; DIEGO ALVES⁴

¹Universidade Federal de Pelotas – andiadudu@yahoo.com.br

²Universidade Federal de Pelotas – kelvinsantosquimica@gmail.com

³Universidade Federal de Santa Maria – ricardo.schumacher@uol.com.br

⁴Universidade Federal de Pelotas – diego.alves@ufpel.edu.br

1. INTRODUÇÃO

Compostos heterocíclicos são aqueles que apresentam uma estrutura cíclica derivada de um carbociclo onde um ou mais átomos de carbono foram trocados por um heteroátomo, ou seja, um átomo diferente de carbono. Os heteroátomos mais comumente encontrados em moléculas heterocíclicas são o nitrogênio, oxigênio e enxofre, respectivamente. Entretanto, outros átomos são capazes de formar ligações covalentes estáveis suficiente para manter a estrutura cíclica. Moléculas com esse caráter tem grandes aplicações na química, biologia e medicina (QUIN, 2010). Dentre eles, estão os derivados de imidazotiazol que se caracterizam por serem um heterociclo bicíclico constituído por um anel imidazólico fundido a um anel tiazólico (BARREIRO, 2001).

Os compostos que contem imidazo[2,1-*b*]tiazóis apresentam diversas atividades biológicas de interesse farmacêutico, como por exemplo, propriedades antivirais, atividades cardiodepressivas, anticancerígenas e como agente antituberculótico (WANG, 2015). Alguns compostos que contém a espécie imidazotiazólica em sua estrutura, ganham também espaço no campo da veterinária, atuando como agentes antiparasitário; esse é o caso do Levamisol e Butamizol que estão ilustrados na Figura 1 (BOWMAN, 2010).

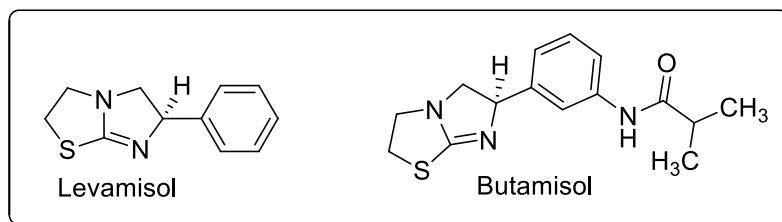
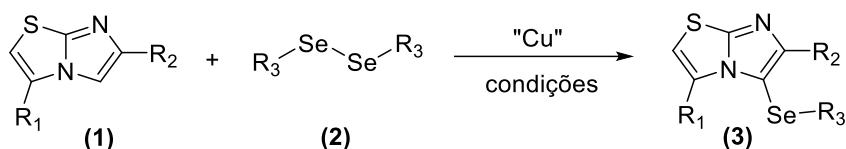


Figura 1. Antiparasitários que possuem em sua estrutura a espécie imidazotiazólica.

A importância dessa classe de heterociclos levou pesquisadores a explorar a incorporação de diferentes grupos funcionais à unidade de imidazo[2,1-*b*]tiazol, mais precisamente halogenação, nitração, fosforilação, arilação e reações de calcogenação. Nesse contexto, é comum encontrar na literatura exemplos de sulfenil-imidazo[2,1-*b*]tiazóis que são sintetizados a partir da ativação da ligação C-H, no entanto, existem poucos relatos que descrevem a formação de ligação C-Se (LIU, 2015). Desta forma, o uso de sais de cobre, catalisando reações de calcogenação fornece uma via eficiente para gerar novos compostos de selênio e enxofre diretamente ligados a anéis heterocíclicos (GUO, 2015).

Neste contexto, devido à importância dessa classe de compostos e a escassez de estudos na literatura, o objetivo desse trabalho é a síntese de 5-

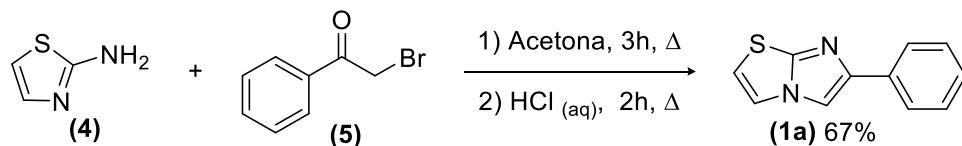
selanil-imidazo[2,1-*b*]tiazol (**3**) através da reação entre imidazotiazol (**1**) e disselenetos de diorganoíla (**2**) catalisadas por sais de cobre.



Esquema 1.

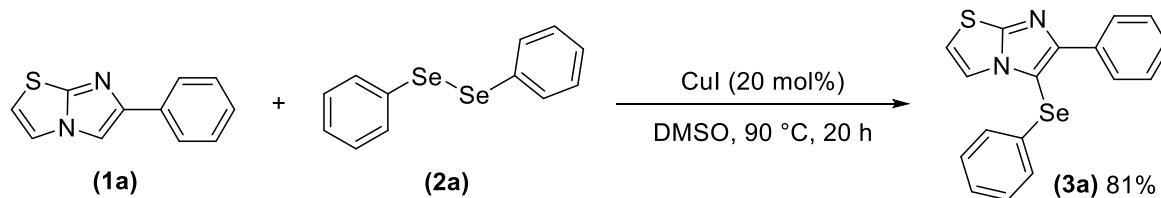
2. METODOLOGIA

Para chegar ao produto desejado, o trabalho foi realizado em duas etapas: Inicialmente realizou-se a síntese dos imidazotiazóis (**1**) para posteriormente reagir com disselenetos de diorganoíla. Buscou-se, então, metodologias rápidas e eficientes para sintetizar o material de partida (**1**). Dessa maneira, reagiu-se 5 mmol de 2-aminotiazol (**4**) e 5 mmol de 2-bromoacetofenona (**5**) utilizando-se acetona como solvente. A mistura reacional foi mantida sob agitação a temperatura de refluxo por 3 h. Após esse período a acetona foi evaporada e adicionou-se 15 mL de ácido clorídrico (2M) e deixou sob refluxo por mais 2 h. Por fim realizou-se uma coluna cromatográfica e obteve-se um rendimento de 67% para o produto desejado (**1a**) (Esquema 2).



Esquema 2.

Uma vez confirmada a formação do material de partida (**1**) por CGMS e RMN, realizou-se um experimento usando 0,25 mmol do imidazo[2,1-*b*]tiazol (**1a**) e 0,15 mmol de disseleneto de difenila (**2a**). Os reagentes foram solubilizados em DMSO e adicionou-se Cul como catalisador. A mistura foi agitada durante 20 h a uma temperatura de 90 °C em atmosfera aberta. O produto, 5-selenil-imidazo[2,1-*b*]tiazol (**3a**), foi obtido com um rendimento de 81% (Esquema 3).



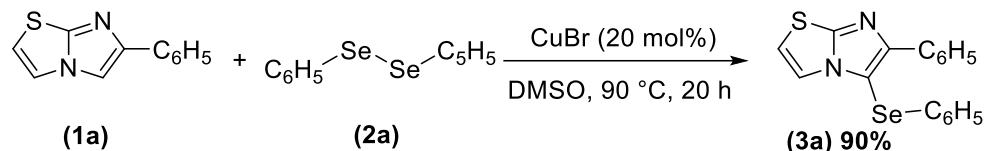
Esquema 3.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

No intuito de melhorar esse resultado baseando-se na literatura, explorou-se o uso de dióxido de selênio (SeO_2) como aditivo ou 2,2'-bipiridina como ligante, porém baixos rendimentos foram obtidos após coluna cromatográfica. Outros testes visando melhorar o rendimento da reação foram experimentos para verificar a influência de diferentes espécies de cobre considerando os sais de cobre (I) e cobre (II). Após diversas reações verificou-se que o catalisador de cobre mais eficiente para a reação era o CuBr , que forneceu o produto desejado em um rendimento de 90% após coluna cromatográfica. Depois de fixar o melhor catalisador, reduziu-se a quantidade catalítica de CuBr de 20 mol% para 10 mol%, porém foram obtidos rendimentos menores, passando de 90% para 81%. Outros solventes foram testados, tais como N,N -dimetilformamida, tolueno e ácido acético, porém o dimetil sulfóxido (DMSO) foi o único que apresentou um resultado satisfatório para a reação proposta.

Outras variáveis como o efeito do tempo e da temperatura também foram verificados. Observou-se com isso que menores tempos e temperaturas levaram a diminuição no consumo do material de partida (**1a**).

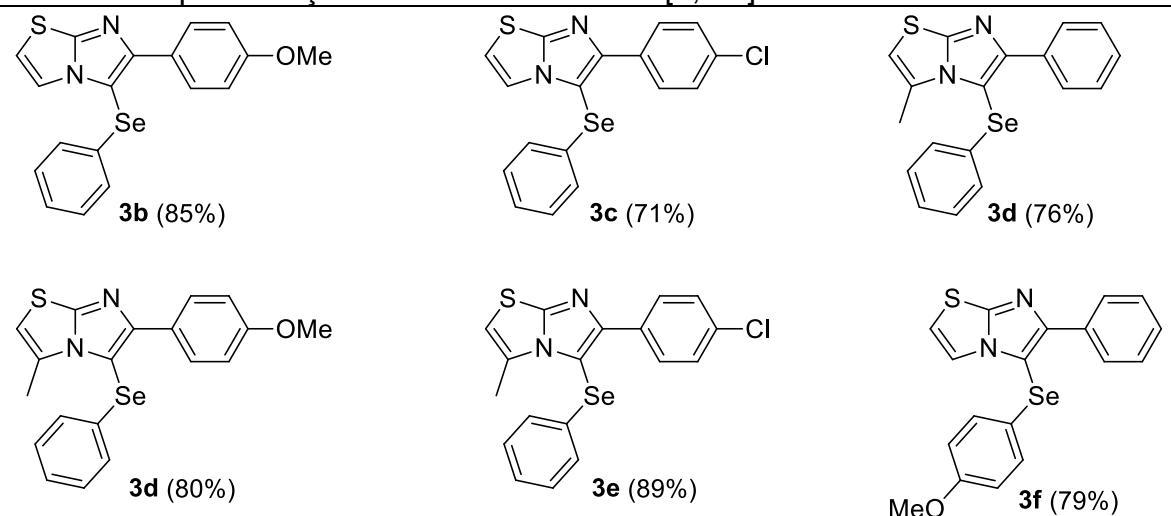
Com base nesses dados, a melhor condição foi fixada conforme o Esquema 4.

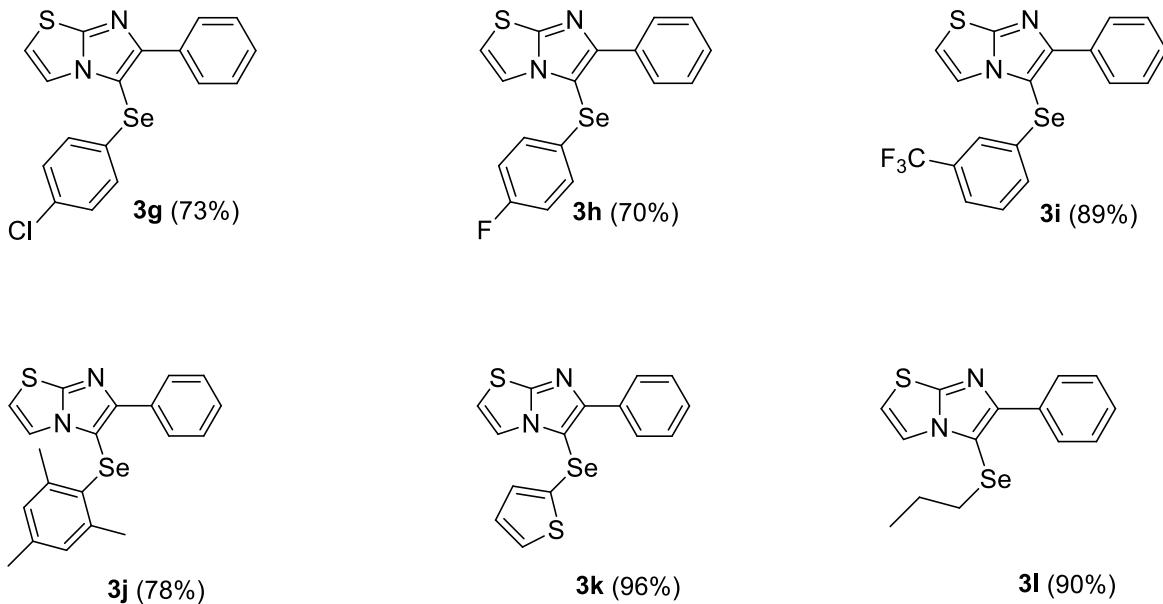


Esquema 4.

A fim de explorar o escopo e as limitações do método, utilizou-se diferentes imidazo[2,1-*b*]tiazóis além de uma variedade de disselenetos de diorganoila. A Tabela 1 mostra que em todas as reações foram obtidos os produtos esperados com rendimentos de bons a excelentes.

Tabela 1: Apresentação dos 5-selanil-imidazo[2,1-*b*]tiazóis sintetizados.





4. CONCLUSÕES

O trabalho realizado descreve uma estratégia simples e eficiente para a síntese de 5-selanil-imidazo[2,1-*b*]tiazóis utilizando imidazo[2,1-*b*]tiazóis e disselenetos de diorganoila. Os produtos foram obtidos com rendimentos considerados de bons a excelentes (76% a 90%) após 20 h a 90 °C sob atmosfera aberta. As reações foram catalisadas por CuBr que é um sal barato e fácil de manusear em DMSO, um solvente considerado biodegradável e não tóxico.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 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 veterinária**, 9^a ed., Veterinary Medicine, Cornell University, Itacha, New York, 2010.
- GUO, X. Copper-Catalyzed C-H Functionalization Reactions: Efficient Synthesis of Heterocycles. **Chemical Reviews**, v. 115, n.3, p.1622-1651, 2015.
- WANG, N.-Y. Discovery of Imidazo[2,1-*b*]thiazole HCV NS4B Inhibitors Exhibiting Synergistic Effect with Other Direct-Acting Antiviral Agents. **Journal of Medicinal Chemistry**, v.58, n.6, p.2764-2778, 2015.
- LIU, W. Regioselective palladium-catalyzed phosphonation of imidazo[2,1-*b*]thiazoles with dialkyl phosphites. **Tetrahedron Letters**, v.56, n.44, p.6100-6103, 2015.
- QUIN, L. D.; TYRELL, J. A. **Fundamentals of Heterocyclic Chemistry**. Weinheim: Wiley-VCH, 2010.