

SÍNTESE DE SELANIL-IMIDAZO[2,1-*b*]TIAZÓIS UTILIZANDO OXONE®

INGRID RODRIGUES¹; DIEGO ALVES²; RICARDO FREDERICO
SCHUMACHER³

¹Universidade Federal de Pelotas – ingrid.rodrigues06@hotmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – diego.alves@ufpel.edu.br

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

1. INTRODUÇÃO

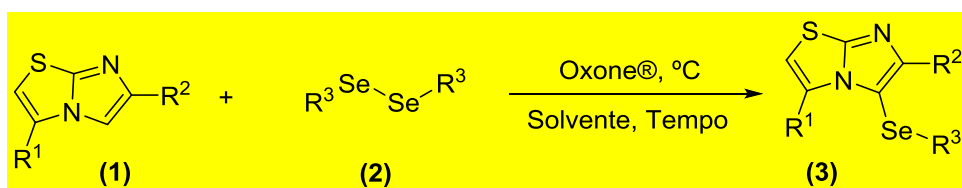
Compostos heterocíclicos são caracterizados por apresentarem em suas estruturas um anel com um ou mais átomos distintos do átomo de carbono e dentre os heteroátomos mais utilizados encontram-se nitrogênio, oxigênio e enxofre, respectivamente.

A importância desses compostos é incontestável, considerando principalmente o fato de estarem presentes em estruturas de diversos fármacos mundialmente consumidos, os quais apresentam uma diversidade de atividades farmacológicas, tais como: antiviral, antitumoral, antifúngica, anti-inflamatória e analgésica (TAVARES, 1996).

Neste sentido, uma classe de compostos heterocíclicos interessante de ser estudada são os imidazotiazóis, os quais caracterizam-se por serem formados pela fusão de um anel imidazólico a um anel tiazólico (BARREIRO, 2001). Nesse contexto, o primeiro fármaco sintetizado que continha a porção imidazotiazólica foi desenvolvido por volta de 1966. A partir disso, outros fármacos de grande relevância, como exemplo, Levamisol e o Butamisol, ambos apresentando atividade anti-helmíntica, foram sintetizados e são atualmente comercializados. (BOWMAN, 2010).

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

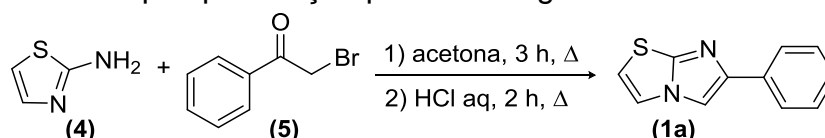
Com base nos relatos apresentados, o objetivo do trabalho é desenvolver uma metodologia eficiente para a síntese de selanil-imidazo[2,1-*b*]tiazóis (**3**) através do uso de imidazotiazol (**1**) e disselenetos de diorganila (**2**) na presença de Oxone®, o qual é um oxidante extremamente versátil que se apresenta na forma de sólido branco cristalino, não apresenta toxicidade, é de fácil manuseio e estável (HUSSAIN, 2013).



Esquema 1.

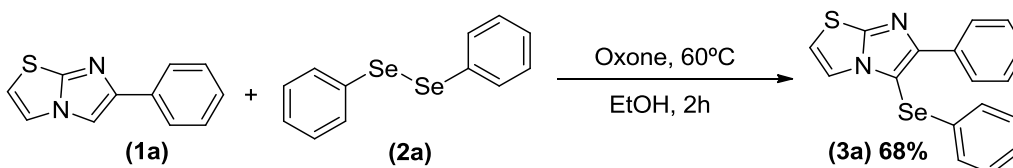
2. METODOLOGIA

Inicialmente para se realizar a síntese do material de partida (**1**), adicionou-se em um tubo de ensaio 1,00 mmol do 2-aminotiazol (**4**) e 1,00 mmol de 2-bromoacetofenona (**3**) na presença de 5,00 mL de acetona. O sistema manteve-se sob agitação magnética e em temperatura de refluxo durante 3 h. Posteriormente, adicionou-se 3,00 mL de HCl aquoso (2M), em seguida, manteve-se o sistema sob temperatura de refluxo por mais 2 h. Após neutralização e extração, o composto desejado, o imidazo[2,1-*b*]tiazol (**1a**), foi formado com um rendimento de 25% após purificação por cromatografia em coluna.



Esquema 2.

Uma vez que, confirmada a formação do material de partida (**1**) utilizando as técnicas de CGMS e RMN, realizou-se um experimento preliminar adicionando-se 0,15 mmol do imidazo[2,1-*b*]tiazol (**1a**) e 0,15 mmol do disseleneto de difenila (**2a**) em um tubo de ensaio contendo 0,3 mmol de Oxone® em etanol como solvente. A mistura manteve-se sob agitação magnética durante 2 h a uma temperatura de 60 °C em atmosfera aberta. O produto 5-selanyl-imidazo[2,1-*b*]tiazol (**3a**) foi obtido com um rendimento de 68% após purificação por cromatografia em coluna.

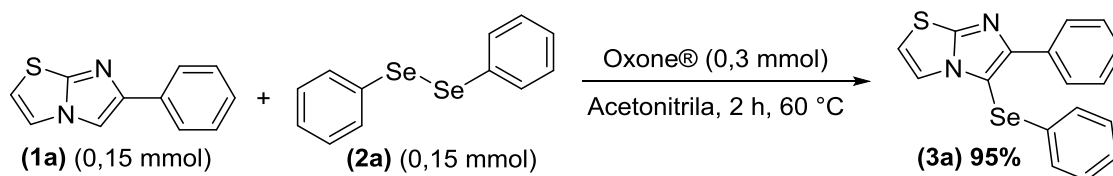


Esquema 3.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Com o intuito de melhorar o rendimento da reação, foram realizados alguns experimentos visando encontrar as condições reacionais ideais. Inicialmente verificou-se o uso de outros solventes como, por exemplo: metanol, polietilenoglicol-400, glicerol, água e acetato de etila. Contudo, o melhor resultado foi obtido utilizando-se acetonitrila anidra, com a qual o produto **3a** foi obtido com um rendimento de 95% após coluna cromatográfica. Após fixar o melhor solvente, reduziu-se a quantidade de oxone de 0,30 mmol para 0,20 mmol, porém foram obtidos rendimentos menores, passando de 95% para 84%. Outras variáveis como o efeito da temperatura e a proporção entre os reagentes também foram testados. Em todos esses casos observou-se um decréscimo no rendimento da reação.

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



Esquema 4.

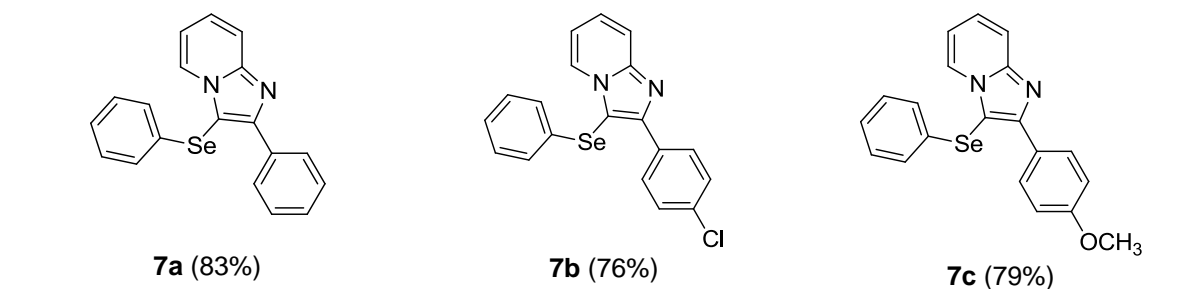
A partir disso, buscou-se explorar a versatilidade e as limitações do método desenvolvido, utilizando-se diferentes imidazo[2,1-*b*]tiazóis (**1a-g**), além de uma variedade de disselenetos de diorganoila (**2a-h**). Na Tabela 1 é possível verificar que em todas as reações foram obtidos os produtos esperados com rendimentos de bons a excelentes.

Tabela 1. Apresentação das moléculas de selanil-imidazo[2,1-*b*]tiazóis sintetizadas

3a (95%)	3b (70%)	3c (67%)
3d (66%)	3e (75%)	3f (81%)
3g (70%)	3h (80%)	3i (73%)
3j (62%)	3k (88%)	3l (65%)
3m (70%)	3n (67%)	

Considerando os bons resultados obtidos utilizando imidazotiazóis (**1a-g**), decidiu-se expandir a metodologia, utilizando como precursor sintético imidazopiridinas (**6a-c**).sob as mesmas condições de reação propostas anteriormente. Os resultados deste estudo encontram-se na Tabela 2. Percebe-se que os produtos foram obtidos com rendimentos entre 76-83% após purificação por cromatografia em coluna, demonstrando que a metodologia pode ser empregada para outras classes de heterocíclonitrogenados.

Tabela 2. Apresentação das moléculas de 3-(fenilselanil)imidazo[1,2-a]piridina sintetizadas



4. CONCLUSÕES

O trabalho realizado descreve uma estratégia simples e eficiente para a síntese de selanil-imidazo[2,1-*b*]tiazóis e 3-(fenilselanil)imidazo[1,2-*a*]piridinas sintetizadas utilizando oxone como um oxidante extremamente versátil, estável e atóxico.

Os produtos foram obtidos com rendimentos considerados de bons a excelentes (62% a 95%) após somente 2 h a 60 °C sob atmosfera aberta utilizando acetonitrila como solvente, a qual é considerada biodegradável.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. TAVARES, W. **Manual de Antibióticos e Quimioterápicos Antiinfeciosos**. Belo Horizonte: Atheneu, 1996.
2. BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. F. **Química Medicinal: As Bases Moleculares de ação de Fármacos**. Porto Alegre: Artmed Editora, 2001.
3. BOWMAN, D D. **Georgis parasitologia veterinária**, Cornell University, , New York: Itacha, 2010. 9ª ed.
4. 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.
5. HUSSAIN, H., GREEN, I. R. , AHMED, I. Journey Describing Applications of Oxone in Synthetic Chemistry **Chem. Reviews**, v. 113, p. 3329–3371, 2013.