

ESTUDOS INICIAIS PARA SÍNTESE DE 2-ARIL-3-(ORGANOSSELANIL)-4H-BENZO[4,5]IMIDAZO[2,1-*b*][1,3]TIAZINAS PROMOVIDA POR *N*-FLUOROBENZENOSULFONIMIDA (NFSI)

PEDRO SILVA DE SOUZA¹; RICARDO HELLWIG BARTZ²; LEONARDO ROCHA DA SILVA³; EDER JOÃO LENARDÃO⁴; MÁRCIO SANTOS DA SILVA⁵; GELSON PERIN⁶

¹Universidade Federal de Pelotas – pedrosilvadesouza90@gmail.com

²Universidade Federal de Pelotas– quimricardo20@gmail.com

³Universidade Federal de Pelotas– rochaleonardo39@gmail.com

⁴Universidade Federal de Pelotas– elenardao@uol.com.br

⁵Universidade Federal de Pelotas– silva.ms@ufpel.edu.br

⁶Universidade Federal de Pelotas – gelson_perin@ufpel.com.br

1. INTRODUÇÃO

Compostos com núcleo benzoimidazol apresentam diversas atividades biológicas. Derivados de benzo[4,5]-imidazo[2,1-*b*][1,3]tiazinas exibem ação antituberculár (GONG et al., 2016), antitrombótica (MENG et al., 2018) e potencial para modular a agregação amiloide de alfa-sinucleína (MISIÚNAITÉ et al., 2024). Também têm aplicação em ciência de materiais, como o composto **D** que é usado como núcleo aceptor de elétrons em diodos orgânicos emissores de luz (OLEDs) (GODUMALA et al., 2020).

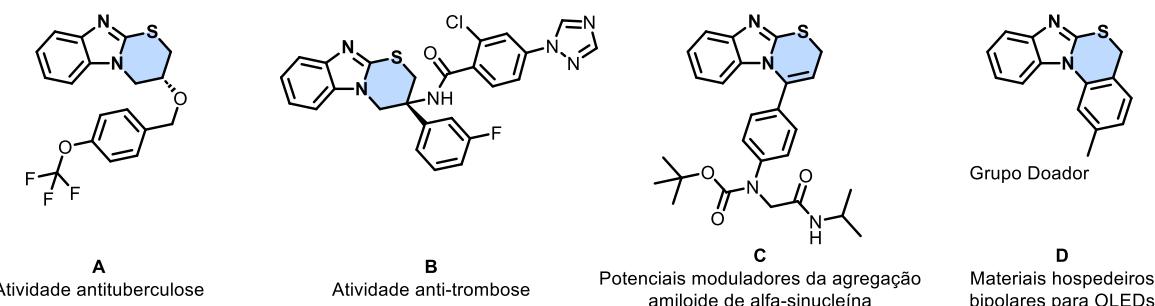


Figura 1. Aplicações de derivados de benzo[4,5]imidazo[2,1-*b*][1,3]tiazinas.

Outra classe de compostos de grande importância são os compostos organosselênio, que possuem uma ampla gama de aplicação e diversas atividades farmacológicas, incluindo ação antioxidante (ANGHINONI et al., 2023), antiviral (JAIN et al., 2024) e antitumoral (RADOMSKA et al., 2021). Também atuam como nutrientes em suplementos que protegem contra danos oxidativos associados a doenças cardiovasculares, neurodegenerativas, câncer, diabetes e infecções virais (ZHANG et al., 2020). Assim, derivados de benzo[4,5]-imidazo[2,1-*b*][1,3]tiazinas contendo grupos organosselênio poderão apresentar elevado potencial medicinal.

Este trabalho apresenta um estudo inicial de otimização voltado à síntese da 2-fenil-3-(fenilsselanil)-4*h*-benzo[4,5]imidazo[2,1-*b*][1,3]tiazina **3a**, com foco na exploração da *N*-fluorobenzenosulfonimida (NFSI) como oxidante. Foram avaliadas as condições para promover a ciclização entre o 2-(metiltio)-1-(3-arylprop-2-in-1-il)-1*H*-benzo[d]imidazol **1a** e o disseleneto de difenila **2a**, visando estabelecer parâmetros reacionais eficientes para a formação do produto.

2. METODOLOGIA

Em um tubo de ensaio, o 2-(metiltio)-1-(3-fenilprop-2-in-1-il)-1*H*-benzo[d]imidazol **1a** (0,15 mmol) foi adicionado com o disseleneto de difenila **2a** (0,075 mmol) e *N*-fluorobenzenossulfonimida (0,15 mmol) em CH₃CN (2.0 mL). A mistura foi aquecida a 80 °C por 1 h. O progresso da reação foi monitorado por cromatografia em camada delgada (CCD). O bruto reacional foi purificado por meio de uma extração líquido-líquido com acetato de etila (3x 10 mL) e água destilada, seguida de cromatografia em coluna de sílica gel como fase estacionária e um eluente de hexano/acetato (85:15) como fase móvel. A 2-fenil-3-(fenilsselanil)-4*H*-benzo[4,5]imidazo[2,1-*b*][1,3]tiazina **3a** foi obtida com 95% de rendimento.



Esquema 1. Síntese de 2-fenil-3-(fenilsselanil)-4*H*-benzo[4,5]imidazo[2,1-*b*][1,3]tiazina **3a**.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O estudo de otimização iniciou com a agitação de 2-(metiltio)-1-(3-fenilprop-2-in-1-il)-1*H*-benzo[d]imidazol **1a** (0,15 mmol), disseleneto de difenila **2a** (0,075 mmol) e Oxone® (0,15 mmol) em CH₃CN (2.0 mL) a 80 °C. Conforme a Tabela 1, o produto **3a** foi obtido com 40% de rendimento em 2 h, rendimento limitado pela formação do sulfóxido 7, oriundo da oxidação de **1a** pelo Oxone®.

Foram então testados diferentes oxidantes: K₂S₂O₈, (NH₄)₂S₂O₈, TBHP, NFSI e SelectFluor® (Tabela 1, entradas 2–6). O NFSI apresentou o melhor desempenho, com 95% de rendimento para **3a** em 1 h a 80 °C, sendo definido como oxidante ideal. Avaliou-se o efeito de solventes polares próticos e apróticos (Tabela 1, entradas 7–11). DMF e CH₃NO₂ forneceram **3a** em 50% e 25% de rendimento após 24 h, enquanto EtOH, MeOH e PEG-400 resultaram no composto **3a** em 20%, 15% e 23% de rendimento, respectivamente. Assim, a acetonitrila foi definida como solvente ideal.

A redução da temperatura para 25 °C e 50 °C diminuiu a eficiência e aumentou o tempo reacional, obtendo **3a** em 48% (24 h) e 71% (6 h). Por fim, o aumento de **2a** para 0,090 mmol resultou em 97% de rendimento em 1 h a 80 °C, valor próximo ao obtido com 0,075 mmol, estabelecendo este como quantidade ideal. Por fim, avaliou-se a influência da quantidade de NFSI. Com 0,110 mmol e 0,180 mmol, os rendimentos de **3a** caíram para 75% (2 h) e 70% (1 h), respectivamente (Tabela 1, entradas 15 e 16). Assim, as condições ideais correspondem às da entrada 5 da Tabela 1.

Tabela 1. Otimização das condições de reação para a síntese de **3a**.^a

#	Oxidante	2a (mmol)	Solvente	Temp. (°C)	Tempo (h)	Rend. 3a (%) ^b
1	Oxone®	0,075	CH ₃ CN	80	2	40 ^c
2	K ₂ S ₂ O ₈	0,075	CH ₃ CN	80	24	NR
3	(NH ₄) ₂ S ₂ O ₈	0,075	CH ₃ CN	80	24	NR
4	TBHP	0,075	CH ₃ CN	80	24	NR
5	NFSI	0,075	CH₃CN	80	1	95
6	SelectFluor®	0,075	CH ₃ CN	80	1	85
7	NFSI	0,075	DMF	80	24	50
8	NFSI	0,075	CH ₃ NO ₂	80	24	25
9	NFSI	0,075	EtOH	80	24	20
10	NFSI	0,075	MeOH	80	24	15
11	NFSI	0,075	PEG-400	80	24	23
12	NFSI	0,075	CH ₃ CN	25	24	48
13	NFSI	0,075	CH ₃ CN	50	6	71
14	NFSI	0,090	CH ₃ CN	80	1	97
15 ^d	NFSI	0,075	CH ₃ CN	80	2	75
16 ^e	NFSI	0,075	CH ₃ CN	80	1	70

^a Condições de reação: Uma mistura de 2-(metiltio)-1-(3-fenilprop-2-in-1-il)-1H-benzo[d]imidazol **1a** (0,15 mmol), oxidante (0,15 mmol) e disselenenoato de difenila **2a** em solvente (2.0 mL) agitados à temperatura e tempo indicados. ^b Rendimentos isolados. ^c O sulfóxido **7** foi formado com 51% de rendimento. ^d 0,110 mmol de NFSI foi utilizado. ^e 0,180 mmol de NFSI foi utilizado. NR = Não reagiu.

4. CONCLUSÕES

Em resumo, foi conduzido um estudo inicial de otimização que resultou em uma estratégia eficiente para a síntese da 2-fenil-3-(fenilselanil)-4H-benzo[4,5]imidazo[2,1-b][1,3]tiazina **3a**, com 95% de rendimento. O NFSI, que se destaca como um oxidante estável, de fácil manuseio e com baixa toxicidade, se mostrou eficaz para essa reação. A próxima etapa consiste em um estudo de versatilidade do método com diferentes 2-(metiltio)-1-(3-arylprop-2-in-1-il)-1H-benzo[d]imidazóis **1** e disselenetos de diorganoíla **2** para avaliar a sua tolerância frente a substratos substituídos.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

GONG, J.; HE, Y.; CIU, Z.; GUO, Y. Synthesis, Spectral Characterization, and Antituberculosis Activity of Thiazino[3,2-A]benzimidazole Derivatives. **Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.** v.191, p.1036-1041. 2016.

MENG, D.; LI, H.; YANG, M.; RUIZ, M. de L.; DEWNANI, S. V.; JIAN, T.; PARKER Jr., D. L.; ZHANG, T.; CAMPEAU, L.-C.; HARPER, B.; WOOD, H. B.; XU, J.; BERGER, R.; WU, J. Y.; ORR, R. K.; S. P. Preparation of Imidazopyridines and Related Compounds as Factor IXa Inhibitors, Walsh, Merck Sharp & Domme Corp. US Pat. 2018/0022747 A1, 2018.

MISIŪNAITĖ, I.; MIKALAIUSKAITĖ, K.; PAULAUSKAITĖ, M.; SNIEČKUTĖ, R.; SMIR-NOVAS, V.; BRUKŠTUS, A.; ŽIAUNYS, M.; ŽUTAUTĖ, I. Imidazo[2,1-*b*][1,3]thiazine Derivatives as Potential Modulators of Alpha-Synuclein Amyloid Aggregation. **ACS Chem. Neurosci.**, v. 15, p. 4418-4430, 2024.

GODUMALA, M.; YOON, J.; PARK, S. Y.; LEE, C.; KIM, Y.; JEONG, J.; PARK, S.; WOO, H. Y.; CHO, M. J.; CHOI, D. H. 5*H*-Benz[*d*]Benz[4,5]Imidazo[2,1-*b*][1,3]Thiazine as a Novel Electron-Acceptor Cored High Triplet Energy Bipolar Host Material for Efficient Solution-Processable Thermally Activated Delayed Fluorescence Organic Light-Emitting Diodes. **Front. Chem.** v. 8, p. 61, 2020.

ANGHINONI, J. M.; BIRMANN, P. T.; ROCHA, M. J.; GOMES, C. S.; DAVIES, M. J.; BRÜNING, C. A.; SAVEGNAGO, L.; LENARDÃO, E. J. Recent Advances in the Synthesis and Antioxidant Activity of Low Molecular Mass Organo-selenium Molecules. **Molecules**, v. 28, p. 7349, 2023.

JAIN, V. K.; PRIYADARSINI, K. I. Selenium Compounds as Promising Anti-viral Agents. **New J. Chem.** v. 48, p. 6534-6552, 2024.

RADOMSKA, D.; CZARNOMYSY, R.; RADOMSKI, D.; BIELAWSKI, K. Selenium Compounds as Novel Potential Anticancer Agents. **Int. J. Mol. Sci.** v. 22, p. 1009, 2021.

ZHANG, X.; HE, H.; XIANG, J.; YIN, H.; HOU, T. Selenium-Containing Proteins/Peptides from Plants: A Review on the Structures and Functions. **J. Agric. Food Chem.** v. 68, p. 15061-15073, 2020.

HALDER, A.; MAHANTY, K.; MAITI, D.; S. SARKAR, D. Highly Diastereoselective Synthesis of Dihydro-benzoimidazo-[1,3]-thiazines via Electro-oxidative Selenocyclization of Thioallyl Benzoimidazoles. **Chem. Asian J.** v. 16, p. 3895-3899, 2021.

RODRÍGUEZ, O. A. R.; SÁNCHEZ, J. P. M.; GAMÍÑO, J. A. V.; BENICIO, F. O.; HERNÁNDEZ, C. E. M.; MARTÍNEZ, M. T. S.; MARTÍNEZ, F. J. M.; SANDOVAL, Z. G.; RAMOS-ORGANILLO, Á. Synthesis of Novel Amides with Antiradical Capacity from 2-Mercaptobenzimidazole and Cinnamic Acids: Evaluation through Donor-acceptor Maps and QSAR. **J. Mol. Struct.** v. 1223, p. 128917, 2021.

LI, J.; MA, C.; XING, D.; HU, W. Catalyst-Free gem-Difunctionalization of Fluoroalkyl-Substituted Diazo Compound with Diselenide or Disulfide and NFSI. **Org. Lett.** v. 21, p. 2101-2105, 2019.