

SÍNTESE DE *BIS*(ORGANOSELENO)IMIDAZOIS UTILIZANDO COBRE COMO CATALISADOR

DA SILVA, Gabriela Teixeira¹; JACOB, Raquel Guimarães²; ALVES, Diego²

¹Universidade Federal de Pelotas, Curso de Química Industrial; ²Universidade Federal de Pelotas, Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos. raquelgjacob@yahoo.com.br

1 INTRODUÇÃO

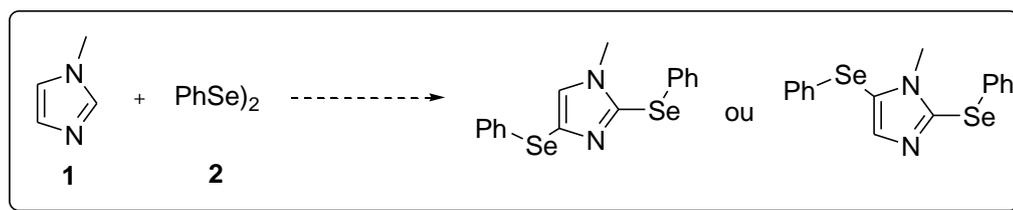
A importância dos compostos heterocíclicos é incontestável, particularmente no que se refere ao fato de inúmeros usos como medicamentos. Muitos destes compostos heterocíclicos são fármacos mundialmente consumidos que apresentam atividades farmacológicas diversificadas, tais como anti-hipertensiva (losartan), anti-viral(ribavirina), anti-tumoral (carbamato de fluorouracila), anti-fúngica(fluconazol), anti-inflamatória e analgésica (dipirona), anti-protozoária (metronidazol), inibidora da β -lactamase (tazobactama sódica) e anti-microbiana (benzilpenicilina) (ROTH et al.,1988 e GILMAM et al., 1991).

Os heterocíclicos aromáticos nitrogenados de cinco membros, contendo um ou mais átomos de nitrogênio, pertencem à classe de substâncias denominada genericamente de azol, sendo que o mais simples deles é o pirrol (DE SOUZA et al., 2005).

Sabe-se que os N-arilheterociclos desempenham importantes papéis medicinais (CRAIG et al.,1991), e biológicos (YOSHIKAWA et al., 1998). Tradicionalmente esses compostos foram preparados principalmente por reações de acoplamento do tipo Ullmann. No entanto, essas reações geralmente ocorrem a altas temperaturas (em torno de 200°C), e muitas vezes, é necessária a utilização de quantidades elevadas dos reagentes de cobre, o que torna suas aplicações mais limitadas (ULLMANN et al., 1984).

A versatilidade e a aplicabilidade de compostos organoselênio em química orgânica é bem descrita em um grande número de revisões (PERIN et. al., 2009) e livros (WIRTH et. al., 2000). A sua importância está relacionada às suas interessantes atividades biológicas (MUGESH et al., 2001) e a sua aplicação sintética em reações seletivas (PERIN et. al., 2009; WIRTH et. al., 2000) com líquidos iônicos (KIM et al., 2002) e, em catálise assimétrica (FREUDENDAHL et. al., 2009; BRAGA et al., 2009).

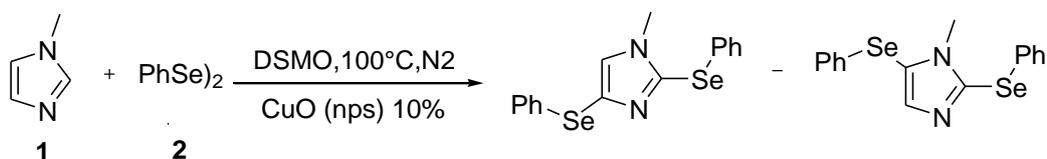
Com isso, o objetivo do trabalho é realizar a síntese de *bis* (organoselênio)imidazois, partindo-se de uma metodologia direta e de fácil execução, fazendo uso de catalisadores de cobre, e DMSO como solvente (Esquema 1). Testando essas reações em aquecimento convencional ou irradiação de micro-ondas.



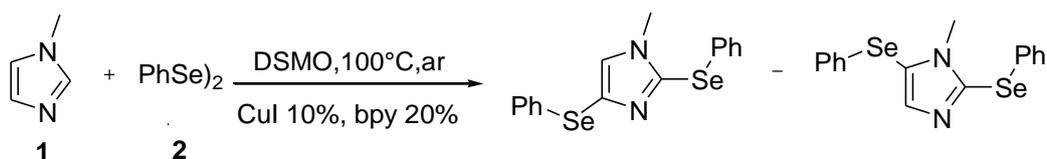
Esquema 1.

2 METODOLOGIA (MATERIAL E MÉTODOS)

Em um tubo de ensaio, adicionou-se os materiais de partida, metil-imidazol (0,5 mmol) **1** e disseleneto de difenila (0,25 mmol) **2**, conduzido por DMSO (dimetilsulfóxido) (1mL) como solvente, e catalisadores de cobre, como Iodeto de Cobre (I) (CuI) 10%, este com auxílio de um ligante 2,2-Bipiridina 20% (ESQUEMA 1), e Óxido de Cobre (I) (CuO) 10% em nanopartículas (NPS) (ESQUEMA 2). Sob agitação magnética e aquecimento a 100°C com banho de óleo, com ou sem atmosfera inerte de Nitrogênio, durante um tempo de 24 horas. Ou usando aquecimento de 100 e 170 °C sob irradiação de micro-ondas por 1 hora.



Esquema 2. Método A.



Esquema 3. Método B.

As reações foram extraídas com água destilada e acetato de etila ou diclorometano. A purificação do produto foi feita por cromatografia em coluna utilizando-se sílica gel como fase estacionária e, hexano e acetato de etila como eluente.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Inicialmente, seguindo o método A e acompanhando a reação por cromatografia em camada delgada (CCD), foi possível obter o 1-metil-2,4-*bis*(fenilseleno)-1*H*-imidazol ou 1-metil-2,5-*bis*(fenilseleno)-1*H*-imidazol em 7% de rendimento do produto isolado. Este baixo rendimento está associado à ineficiente extração da reação realizada com acetato de etila e água destilada, havendo assim perda do produto na fase aquosa, sendo obtido um baixo rendimento bruto da reação. Ainda observou-se perda do produto na purificação por cromatografia em coluna com sílica gel, seja pela decomposição ou retenção do produto na fase estacionária.

Já usando o método B observou-se por CCD no decorrer de 24 horas um maior consumo dos reagentes. Porém, também houve dificuldade em extração da reação, o que ocasionou um baixo rendimento bruto e conseqüentemente um baixo rendimento de 11% do produto isolado.

Com o objetivo de aumentar a formação do produto, submeteu-se o método B a um aquecimento de 100 °C sob irradiação de micro-ondas por 1 hora. Contudo não foi observada a formação do produto por CCD. Então aumentou-se o aquecimento para 170 °C e após 1 hora foi observada a formação do produto, e também notou-se que foi consumido grande quantidade dos materiais de partida. Este teste foi extraído com diclorometano e água destilada, onde foi observado um aumento no rendimento bruto da reação para 63%, obtendo o produto com rendimento de 13%.

Com base nos testes realizados e nos dados obtidos, está se estudando a condição ideal para a reação, a fim de que se obtenha de bons a excelentes rendimentos no produto final isolado. Entretanto foi confirmada por análise de cromatografia à gás acoplada com espectrometria de massas (CG/EM) a formação de um dos possíveis produtos de acoplamento de duas espécies de selênio com o metilimidazol.

Na figura 1 podemos observar o espectro de massas do produto formado (1-metil-2,4-bis(fenilselênio)-1*H*-imidazol ou 1-metil-2,5-bis(fenilselênio)-1*H*-imidazol), nota-se o íon molecular M^+ de 394, com intensidade de 36,1%. Pela perda de uma selenofenila, tem-se o fragmento m/z 237 que é o pico base com intensidade de 100,0%. Observa-se ainda os fragmentos m/z 157, com intensidade de 87,3% e m/z 77, com 87,6%, confirmando a presença de fenila na molécula.

Através desta técnica não é possível estabelecer o isômero de posição formado. Assim novas análises em torno da elucidação da estrutura serão realizadas.

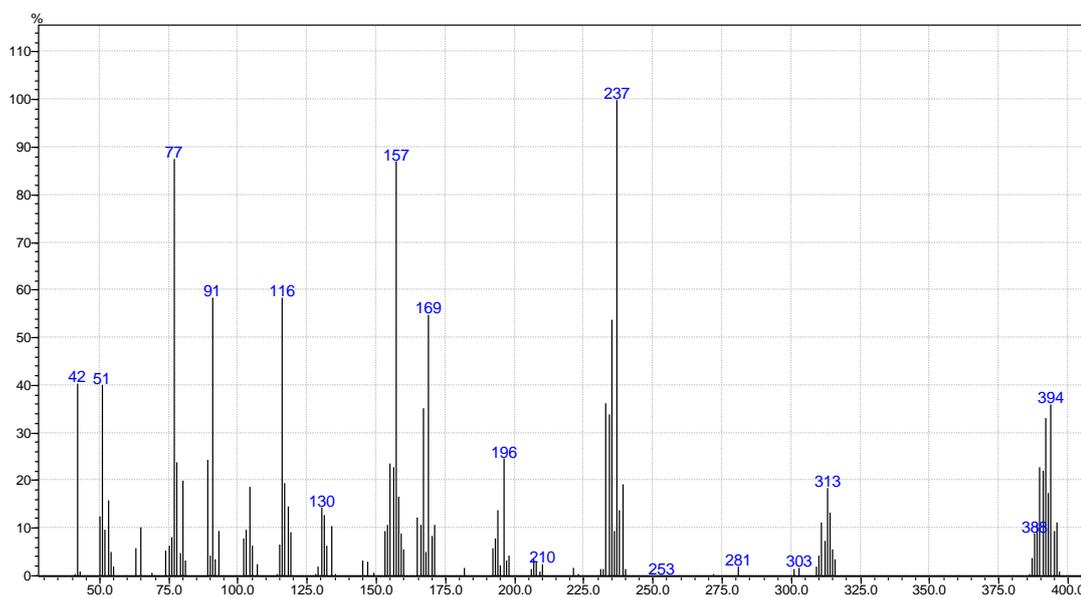


Figura 1. Espectro de massas do produto obtido.

4 CONCLUSÃO

Diante dos resultados do estudo realizado, se pode concluir que o uso de catalisador de cobre é de fundamental importância em reações de acoplamento, precisando do auxílio ou não de ligantes. Sabendo-se, que ocorre de fato a formação de duas novas ligações C-Se, sendo formado o 1-metil-2,4-bis(fenilselênio)-1*H*-imidazol ou o 1-metil-2,5-bis(fenilselênio)-1*H*-imidazol, dentre as perspectivas deste trabalho estão a otimização da condição reacional afim de obter

um melhor rendimento do produto obtido e, assim expandir a metodologia para a síntese de outros *bis*(organoselênio)imidazóis, e também a completa caracterização dos produtos.

5 REFERÊNCIAS

BRAGA, A. L., LUDTKE, D. S., VARGAS, F. and BRAGA, R. C., **Synlett**, 1453, 2006; (b)BRAGA, A. L. BRAGA, VARGAS, VARGAS, F.,SEHNEM, J. A. and BRAGA, R. C., **J. Org. Chem.**, 70, 9021, 2005.

CRAIG, P. N., DRAYTON, C. J., **In Comprehensive Medicinal Chemistry**; Ed.; Pergamon Press: New York, Vol. 8, 1991; (b)WIGLEND, T.; Gust, R. J. **Med. Chem.**, 50, 1475, 2007.

GILMAM, A. G.; RALL, T.W.; NIES, A. S.; TAYLOR, P.; Goodman & Gilman - **As Bases Farmacológicas da Terapêutica**, 8 a ed., Guanabara Koogan: Riode Janeiro, 1991.

(a)KIM, H. S.,KIM, Y. J.,LEE, H.,PARK, K. Y.,LEE, C. and CHIN, C. S., **Angew. Chem.**, 41, 4300, 2002; (b)LENARDÃO, E. J., FEIJÓ, J. O.,THUROW, S., PERIN, G.,JOCOB, R.G. and SILVEIRA, C. C.,**Tetrahedron Lett.**, 50, 5215, 2009.

(a)MUGESH, G.,MONT, W. W. du and SIES, H., **Chem. Rev.**, 101, 2125, 2001; (b)NOGUEIRA, C. W., ZENI, G. and ROCHA, J. B. T., **Chem. Rev.**, 104, 6255, 2004.

(a)PERIN, G., LENARDÃO, E. J., JACOB, R. G. and PANATIERI, R. B., **Chem. Rev.**, 109, 1277, 2009; (b)FREUDENDAHL, D. M., SHAHZAD, S. A. and WIRTH, T. T., **Eur. J. Org. Chem.**, 1649, 2009

ROTH, H. J.; KLEEMANN, A.; BEISSWENGER, T.; **Pharmaceutical Chemistry Drug Synthesis**, Chichester: Ellis Harwood, 1988; TAVARES, W.; **Manual de Antibióticos e Quimioterápicos Antiinfeciosos**, Atheneu: Belo Horizonte, 1996.

DE SOUZA, M. V. N.; FERREIRA, S. B.; MENDONÇA, J. S.; COSTA, M.; REBELLO,F. R.; **Quim. Nova** , 28, 77, 2005.

(a)ULLMANN, F. Ber. Dtsch. **Chem. Ges.**, 36, 2382, 1903; (b)LINDLEY, J. **Tetrahedron**, 40, 1433, 1984.

YOSHIKAWA, S.; SHINZAWA-LTOH, K.; NAKASHIMA, R.; YAONO, R.; YAMASHITA, E., T. **Science**, 280, 1723, 1998.

(a)WIRTH, T., **Organoselenium Chemistry, in Topics in Current Chemistry**, Heidelberg, Springer-Verlag, 2000, p. 208; (b)PAULIMIER, C., **Selenium Reagents and Intermediates in Organic Synthesis**, Oxford, Pergamon Press, 1986.