

Síntese telescópica de 2-aminotiazóis e -selenazóis a partir de β -ceto ésteres mediada por ácido tribromoisocianúrico

Vitor S. C. de Andrade (PG) e Marcio C. S. de Mattos (PQ)*

Departamento de Química Orgânica – Instituto de Química - Universidade Federal do Rio de Janeiro

*mmattos@iq.ufrj.br

Palavras Chave: *N*-heterociclos, tiazóis, selenazóis, síntese one-pot, química verde

Introdução

Os heterociclos azólicos (i.e., anéis aromáticos de 5 membros contendo um átomo de nitrogênio e outro heteroátomo adicional) constituem uma classe de compostos de grande interesse medicinal. Com vasto espectro de atividade biológica, eles são capazes de interagir com várias enzimas e receptores através de interações não-covalentes.¹ Tradicionalmente, 1,3-azóis são preparados via síntese de Hantzsch, Robinson-Gabriel ou de van Leusen.² No entanto, essas metodologias clássicas oferecem algumas desvantagens, como a utilização de reagentes tóxicos, lacrimogênicos e de difícil acesso. Nesse contexto, os *N*-halo reagentes têm se destacado como alternativa segura na construção de diversos núcleos heterocíclicos de 5 ou 6 membros. Novas estratégias têm sido frequentemente relatadas na literatura (e.g., ciclizações eletrofílicas e variantes assimétricas, ciclizações oxidativas, ciclocondensações) com forte enfoque "verde".³

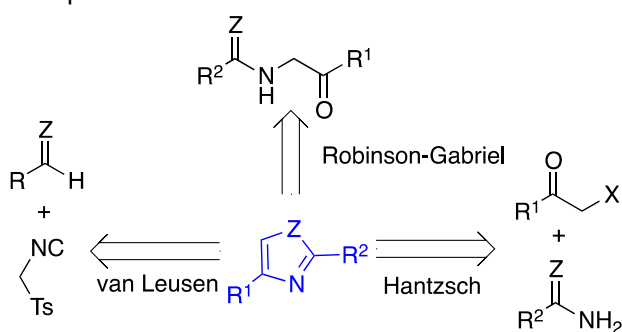


Figura 1. Metodologias clássicas na síntese de 1,3-azóis.

Assim, sob a perspectiva da Química Verde, esse trabalho tem como objetivo a síntese telescópica de 2-aminotiazóis e -selenazóis a partir de β -ceto ésteres mediada por ácido tribromoisocianúrico.

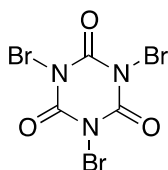
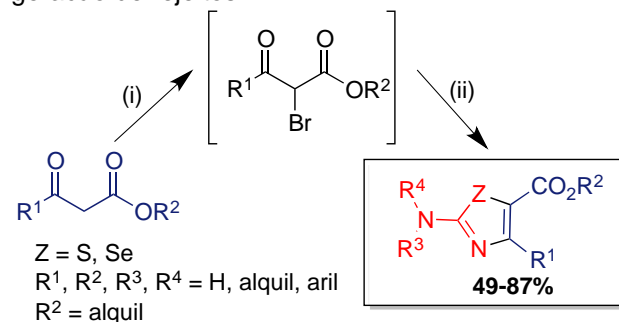


Figura 2. Ácido tribromoisocianúrico (TBCA).

Resultados e Discussão

Baseada na reação de Hantzsch, a metodologia desenvolvida permitiu o acesso a uma nova família de 2-aminotiazóis (48-78%) e -selenazóis (57-68%) 4,5-dissubstituídos a partir de materiais facilmente acessíveis em um único vaso de reação. Além disso, a metodologia se mostrou eficiente e geral, uma vez que o efeito eletrônico dos substituintes não influenciou significativamente os rendimentos obtidos. Diferentes padrões de substituição no β -ceto éster e nas tio- ou selenoureias foram investigados e bem tolerados. Com a ausência de etapas de isolamento de purificação dos α -bromo- β -ceto ésteres, que foram gerados *in situ*, houve uma minimização do custo operacional, tempo e geração de rejeitos.



Reagentes e condições: (i) TBCA, H₂O, 70°C, 20 min; (ii) tiourea ou selenourea, DABCO, MeCN/ H₂O (1:1) 70°C, 20 min.

Esquema 1. Síntese telescópica de 1,3-azóis a partir de β -ceto ésteres.

Conclusões

Os resultados demonstraram que o ácido tribromoisocianúrico é uma fonte segura de halogênio eletrofílico que pode ser empregado na construção de 1,3-azóis. Em contraste com a síntese por etapas, múltiplas ligações foram formadas em um único vaso de reação, com uma significativa economia de tempo e atômica.

Agradecimentos

Agradecemos ao CNPq, CAPES e Faperj.

¹ Chhabria, M.T.; Patel, S.; Modi, P.; *Brahmkshatriya, P.S. Curr. Top. Med. Chem.* **2016**, *16*, 2841.

² Joule, J. A.; Mills, K. *Heterocyclic Chemistry at a Glance*. 2. ed. UK: Wiley, 2012.

³ De Andrade, V. S. C.; De Mattos, M. C. S. *Synthesis*. **2019**, *51*, 1841.