

## Sais de calcogeno-piridínio na síntese de 1-calcogenil-indolizinas

CAROLINE SIGNORINI GOMES<sup>1</sup>; EDER JOÃO LENARDÃO<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal de Pelotas– carosigomes@gmail.com

<sup>2</sup>Universidade Federal de Pelotas– elenardao@uol.com.br

### 1. INTRODUÇÃO

Os compostos heterocíclicos estão entre as classes de compostos mais importantes,<sup>1</sup> a qual está intimamente ligada à aplicabilidade biológica desses compostos na indústria farmacêutica, sendo que em 2010, mais de 80% dos principais medicamentos comercializados nos EUA, continham pelo menos uma unidade heterocíclica em suas estruturas.<sup>2</sup>

Dentre os derivados desses compostos, o indol e seus derivados compõe uma das classes mais importantes, devido a sua ampla aplicabilidade em fármacos, ciência dos materiais e agroquímicos.<sup>3</sup> Por outro lado, dentre os derivados do indol, podemos destacar as indolizina, a qual se caracteriza como um de seus isômeros e também compõe uma importante classe de moléculas bioativas. Diversos estudos vêm demonstrando que seus análogos podem ser aplicados frente à diferentes patologias, apresentando diversas atividades biológicas, incluindo atividade anticancerígena<sup>5</sup>, anti-histamínica<sup>6</sup>, antimicrobiana<sup>7</sup> e antitubercular<sup>8</sup>.

Por outro lado, os compostos organocalcogênicos são conhecidos por suas aplicações sintéticas, entretanto, durante as últimas décadas diversos estudos vêm demonstrando o potencial biológico desses compostos, especialmente quando combinado com sistemas heterocíclicos.

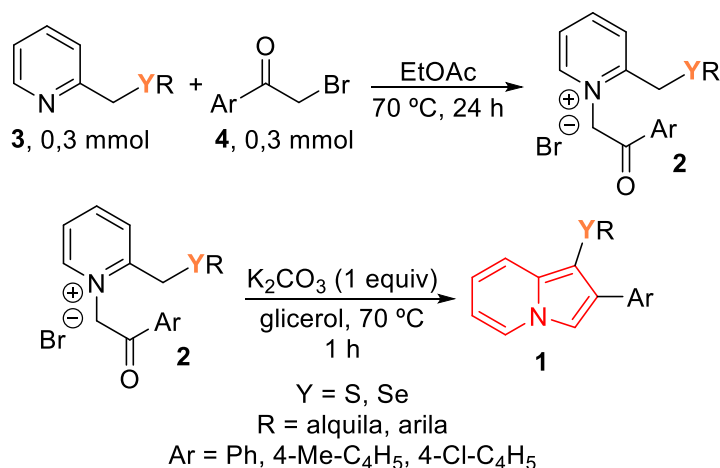
Com base nisso, nosso objetivo é desenvolver uma metodologia simples e eficiente para preparação de 1-calcogenil-indolizinas **1**, uma promissora classe de compostos bioativos, partindo de sais de piridínio **2**, através de uma reação de anulação, promovida por base.

### 2. METODOLOGIA

Os materiais de partida **2** foram obtidos através de uma reação de substituição nucleofílica entre 2-(metilcalcogenil)-piridinas **3** (0,5 mmol) e 2-bromoacetofenona **4** (0.6 mmol), na presença de acetato de etila (3 mL), como solvente. Em seguida, a solução foi mantida sob constante agitação durante 24 horas, à 70 °C, sendo que durante o processo foi observado a formação de um precipitado branco. Finalmente, o precipitado foi filtrado e seco com um auxílio de uma bomba de auto vácuo (Esquema 1).

Em posse dos matérias de partida **2**, esses foram adicionais à um frasco reacional (0,3 mmol). Assim, foram diluídos em glicerol (1,0 mL) e 1 equivalente de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> foi adicionada. Posteriormente, o sistema foi mantido sob constate agitação durante 1 hora à uma temperatura de 70 °C, ou sonicada por 5 minutos à uma frequência de 20 kHz. Finalmente, a reação foi interrompida com a adição de H<sub>2</sub>O, e a fase orgânica extraída com AcOEt (3 X 10 mL). Assim, após a solução ser seca com Mg<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> e concentrada sob vácuo, o resíduo obtido foi purificado por cromatografia em coluna (Esquema 1).

Para análises qualitativas e quantitativas, foram utilizadas técnicas de cromatografia gasosa, espectrometria de massas e espectroscopia de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono. O aparelho de ultrassom utilizado na realização do trabalho experimental foi um Coler Parmer – Ultrasonic Processor modelo CPX130, com potência de 130 W e frequência de 20 KHz.

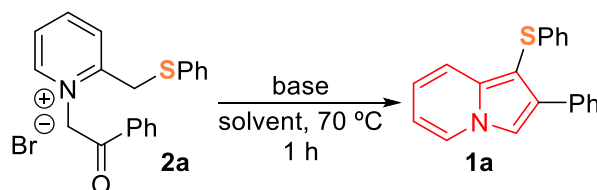


Esquema 1.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Inicialmente, um estudo de otimização das condições reacionais foi planejado e devidamente realizado (Tabela 1). Assim, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> foi fixado como base e diferentes solventes foram utilizados para promover o meio reacional. Dentre eles, H<sub>2</sub>O, EtOH, PEG-400 e glicerol (Tabela 1, entradas 1, 5, 6 e 7) foram os que apresentaram melhores resultados, entretanto, devido ao apelo pelo desenvolvimento de novas aplicações ao glicerol, o qual é um subproduto na produção industrial de biodiesel, nós decidimos que esse seria o melhor solvente para prosseguir nossos estudos.

Tabela 1. Otimização das condições reacionais.



Entrada	Base (1 equiv)	Solvente (1 mL)	Rend. (%)
1	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	H <sub>2</sub> O	95
2	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DMSO	76
3	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DMF	65
4	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	MeCN	68
5	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	EtOH	90
6	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	PEG-400	99
7	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	glicerol	99
8	AcOK	glicerol	54
9	-	glicerol	NR
10 <sup>a</sup>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	glicerol	33
11 <sup>b</sup>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	glicerol	99

<sup>a</sup> Reação promovida à temperatura ambiente. <sup>b</sup> Reação assistida por irradiação de ultrassom (20 kHz), durante 5 minutos.

Assim, AcOK foi utilizado como base, entretanto, o rendimento reacional diminuiu de 99 para 54% (Tabela 1, entrada 8). Por outro lado, quando a reação foi promovida na ausência de base, não foi observada a formação do produto desejado (Tabela 1, entrada 9), uma vez que a temperatura ambiente, o rendimento caiu drasticamente para 33% (Tabela 1, entrada 10). Finalmente, baseado em resultados obtidos recentemente por nosso grupo de pesquisa, submetemos a melhor condição reacional à irradiação de ultrassom, e após 5 minutos, o produto desejado **1a** foi obtido em 99% de rendimento.

Assim, com a melhor condição reacional em mãos, diferentes derivados dos sais de piridínio **2a-o**, contendo átomos de enxofre e selênio, foram sintetizados e aplicados no estudo de variação do escopo reacional, através de um estudo comparativo entre as duas fontes de energia utilizadas no estudo de otimização (aquecimento convencional e irradiação de ultrassom) (Tabela 2).

**Tabela 2.** Escopo do método para síntese de 1-calcogenilindolizinas.<sup>a</sup>

<p><b>1a</b> A: 95% B: 99%</p>	<p><b>1b</b> A: 86% B: 91%</p>	<p><b>1c</b> A: 97% B: 98%</p>
<p><b>1d</b> A: 94% B: 93%</p>	<p><b>1e</b> A: 93% B: 95%</p>	<p><b>1f</b> A: 98% B: 99%</p>
<p><b>1g</b> A: 84% B: 86%</p>	<p><b>1h</b> A: 83% B: 87%</p>	<p><b>1i</b> A: 91% B: 98%</p>
<p><b>1j</b> A: 76% B: 82%</p>	<p><b>1k</b> A: 74% B: 77%</p>	<p><b>1l</b> A: 83% B: 93%</p>
<p><b>1m</b> A: 90% B: 95%</p>	<p><b>1n</b> mistura complexa</p>	<p><b>1o</b> mistura complexa</p>

<sup>a</sup> Os rendimentos reacionais foram obtidos por cromatografia em coluna.

Dessa forma, resultados satisfatórios foram obtidos, nos quais os produtos desejados **1a-o** foram obtidos em bons à excelentes rendimentos. Além disso, a irradiação de ultrassom se mostrou uma eficiente fonte alternativa de energia, diminuindo o tempo reacional de 1 hora para apenas 5 minutos, enquanto que faixas muito semelhantes de rendimento foram obtidas (Tabela 2).

Apesar dos excelentes resultados obtidos, alguns problemas envolvendo a instabilidade dos produtos **1n** e **1o** foram encontradas, os quais foram obtidos como componente de uma mistura complexa e não puderam ser isolados por cromatografia em coluna.

#### 4. CONCLUSÕES

Desta forma, o objetivo de desenvolver uma metodologia simples e eficiente para a obtenção de 1-calcogenil-indolinas foi atingido com sucesso até o presente momento, na qual 13 derivados desses compostos puderam ser sintetizados, aplicando duas diferentes fontes de energia. Dentre elas, a irradiação de ultrassom se mostrou bastante eficiente, ocasionando em uma drástica diminuição dos tempos reacionais, enquanto que os rendimentos obtidos foram bastante semelhantes com àqueles obtidos sob condições de aquecimento convencional.

Além disso, outro ponto a se destacar, o qual vai de encontro com os princípios da química verde, é a utilização de glicerol como solvente reacional, o qual sua principal fonte de obtenção é como subproduto na produção industrial de biodiesel, além de possuir as características físico-químicas que o caracteriza como um solvente verde.

Finalmente, nosso objetivo agora é estudar meios de sobrepor as limitações enfrentadas, a fim de expandir o escopo reacional, para os derivados contendo átomos de selênio, bem como sintetizar alguns derivados contendo átomos de telúrio em sua estrutura.

Ao fim desses últimos estudos, o objetivo de nosso grupo de pesquisa é publicar esses resultados, no desenvolvimento dessa nova metodologia, em um importante periódico da área.

#### 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] (a) Quin, L. D.; Tyrell, J. A. *Fundamentals of Heterocyclic Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2010**. (b) Alvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J.; Barluenga, J. *Modern Heterocyclic Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2010**.
- [2] (c) Katritsky, A. R.; Rees, C. W.; Scriven, E. F. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*, Pergamon, Oxford, **1999**.
- [3] Bandini, M.; Eichholzer, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9608-9644.
- [4] (a) Wall, M. E.; Wani, M. C.; Cook, C. E.; Palmer, K. H.; McPhail, A. T.; Sim, G. *A. J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3888-3890. (b) Ulukan, H.; Swaan, P. W. *Drugs* **2002**, *62*, 2039-2057.
- [5] (a) Butler, M. S. *Nat. Prod. Rep.* **2005**, *22*, 162-195. (b) Bloch, W. M.; Derwent-Smith, S. M.; Issa, F.; Morris, J. C.; Rendina, L. M.; Sumbly, C. J. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 9368-9375. (b) Shen, Y. M.; Lv, P. C.; Chen, W.; Liu, P. G.; Zhang, M. Z.; Zhu, H. L. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 3184-3190.
- [6] (a) Cingolani, G. M.; Claudi, F.; Massi, M.; Venturi, F. *Eur. J. Med. Chem.* **1990**, *25*, 709-712. (b) Chai, W.; Breitenbucher, J. G.; Kwok, A.; Li, X.; Wong, V.; Carruthers, N. I.; Lovenberg, T. W.; Mazur, C.; Wilson, S. J.; Axe, F. U.; Jones, T. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 1767-1770.
- [7] (a) Darwish, E. S. *Molecules* **2008**, *13*, 1066-1078. (b) Hazra, A.; Mondal, S.; Maity, A.; Naskar, S.; Saha, P.; Paira, R.; Sahu, K. B.; Paira, P.; Ghosh, S.; Sinha, C.; Samanta, A.; Banerjee, S.; Mondal, N. B. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 2132-2140.
- [8] (a) Zhang, Y. *Annu. Ver. Pharmacool. Toxicol.* **2005**, *45*, 529-564. (b) Gundersen, L. L.; Negussie, A. H.; Rise, F.; Ostby, O. B. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **2003**, *336*, 191-195. (c) Dannhardt, G.; Meindl, W.; Gussmann, S.; Ajili, S.; Kappe, T. *Eur. J. Med. Chem.* **1987**, *22*, 505-510.