

SÍNTESE DE 3-SULFENILINDOLIZINAS PROMOVIDA POR LUZ VISÍVEL

CAROLINE S. GOMES;¹ FILIPE PENTEADO;² EDER JOÃO LENARDÃO³

¹Universidade Federal de Pelotas– carosigomes@gmail.com

²Universidade Federal de Pelotas– penteado.filipe@gmail.com

³Universidade Federal de Pelotas– elenardao@uol.com.br

1. INTRODUÇÃO

As indolizinas são uma classe de compostos heterocíclicos, as quais desempenham um importante papel no desenvolvimento de matérias fotossensíveis.¹ Além disso, esses compostos vêm demonstrando serem uma classe de compostos bioativos, uma vez que possuem potente atividade biológica contra diversas patologias.²

Por outro lado, os compostos organocalcogênicos são conhecidos por suas aplicações sintéticas, bem como por suas atividades biológicas, especialmente quando combinados com sistemas heterocíclicos.³ Nesse contexto, sulfenilindolizinas têm demonstrado uma interessante aplicação biológica, apresentando atividade antiinflamatória e antialérgica.⁴

Recentemente, nosso grupo de pesquisa desenvolveu a primeira metodologia geral para acessar 1-sulfenilindolizinas, através de uma ciclização intramolecular entre os sais de piridínio, promovida por K₂CO₃, utilizando aquecimento convencional e irradiação de ultrassom como fonte de energia.⁵ Em 2018, Cao e colaboradores desenvolveram a primeira metodologia geral para acessar 3-sulfenilindolizinas através de reações de sulfenilação radicalar térmica entre tióis e indolizinas 2-substituídas, utilizando H₂O₂ como oxidante da ligação S-H, gerando tio-radicais (RS•) como espécie reativa.⁶

Uma alternativa simples e versátil para a formação tio-radicais (RS•) é através de reações de oxidação de tióis na presença de luz visível, como uma fonte verde de energia, empregando fotocatalisadores derivados de corantes orgânicos.⁷

Sendo assim, a fim de dar continuidade ao desenvolvimento de novas metodologias para a síntese de sulfenilindolizinas, nós reportamos aqui um método simples e eficiente para a síntese de 3-sulfenilindolizinas, utilizando luz visível como fonte de energia.

2. METODOLOGIA

Em um tubo de ensaio foram adicionados as indolizinas 2-substituídas **1** (0,3 mmol), tiol **2** (0,9 mmol), eosina Y (15 mol%) e DMSO (1 mL) como solvente. A solução obtida foi mantida em constante agitação, sob irradiação de luz visível (LED azul), até o total consumo do substrato **1** (acompanhado por CCD). Após o término da reação, a solução foi vertida em água (10 mL) e extraída com AcOEt (3 x 10 mL). A fase orgânica foi separada e Mg₂SO₄ utilizado para eliminar a água residual, sendo a solução posteriormente filtrada e finalmente reduzida sob pressão. Os produtos **3** foram purificados por cromatográfica em coluna, utilizando sílica gel como fase estacionária e hexano como fase móvel.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Baseado em trabalhos reportados na literatura para a formação de ligações C-S, via formação de tio-radicais (RS•),⁸ um amplo estudo de otimização foi realizado a fim de obter a melhor condição reacional para a síntese da 3-sulfenilindolizina **3a**, utilizando 2-fenilindolizina **1a** e tiofenol **2a** como substratos, na presença de eosina Y (EY) como um fotocatalisador barato e de fácil obtenção. Inicialmente, utilizando 5 mol% de fotocatalisador e DMSO como solvente, a estequiometria da reação foi avaliada e um largo excesso de tiofenol **2a** (3 equiv)

foi necessário para acessar seletivamente o produto desejado **3a** em 71% de rendimento, após 3 horas de reação sob irradiação de luz azul (LED, 50W) (Tabela 1, entrada 1-3). Sendo assim, aumentando a quantidade catalítica para 10 mol% o produto **3a** foi obtido em 70% de rendimento após 1 hora, enquanto que utilizando 15 mol% de EY o tempo reacional diminuiu para 30 minutos e o rendimento reacional subiu para 75% (Tabela 1, entradas 4-5). Tendo estabelecida a melhor estequiometria reacional (1:3), bem como a melhor quantidade catalítica (15 mol%), a reação foi promovida sob irradiação em diferentes frequências (verde e branco), as quais não foram eficientes para promover alguma melhora significativa no tempo e no rendimento reacional (Tabela 1, entradas 6-7). Finalmente, uma mistura de diferentes solventes com DMSO foram utilizadas para promover o meio reacional, entretanto nenhuma delas foi eficiente para promover uma melhora na reação (Tabela 1, entradas 8-11). Sendo assim, a melhor condição reacional foi estabelecida utilizando 2-fenilindolizina **1a** (0,3 mmol), tiofenol **2a** (0,9 mmol), eosina Y (15 mol%) e DMSO (1 mL), sendo o sistema irradiado por 30 minutos por luz azul, a fim de obter o produto desejado **3a** em 73% de rendimento (Tabela 1, entrada 5).

Tabela 1. Otimização das condições reacionais.^a

c1ccc2c(c1)c(c3ccccc3n2)C(=C)c4ccccc4 + c1ccccc1S
 $\xrightarrow[\text{solvente}]{\text{eosina Y}}$
c1ccc2c(c1)c(c3ccccc3n2)C(=C)Sc4ccccc4

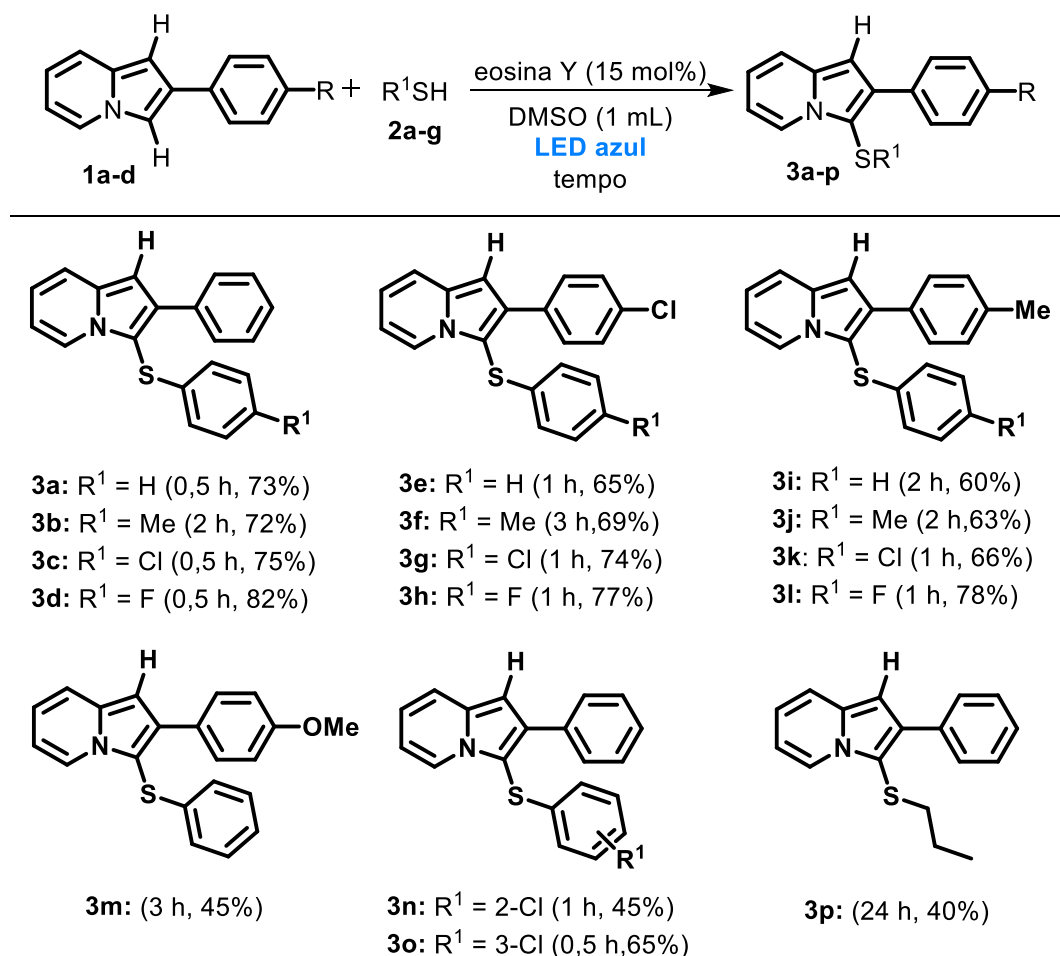
1a + **2a** → **3a**
 luz visível LED
 tempo, t.a.

#	2a (mmol)	EY (mol%)	luz visível (LED)	solvente (mL)	Tempo (h)	3a (%)
1	0,4	5	azul	DMSO	3	48
2	0,6	5	azul	DMSO	3	56
3	0,9	5	azul	DMSO	3	71
4	0,9	10	azul	DMSO	1	70
5	0,9	15	azul	DMSO	0,5	75 (73) ^b
6	0,9	15	branca	DMSO	0,5	70
7	0,9	15	verde	DMSO	0,5	60
8	0,9	15	azul	DMSO:EtOH(1:1)	0,5	69
9	0,9	15	azul	DMSO:DMF (1:1)	0,5	72
10	0,9	15	azul	DMSO:AcOEt (1:1)	0,5	29
11	0,9	15	azul	DMSO:PhMe (1:1)	0,5	64

^a Uma mistura de 2-fenilindolizina **1a** (0,3 mmol), benzenotiol **2a**, eosina Y e solvente (1,0 mL) foi agitada sob luz visível irradiação. Os rendimentos da reação foram determinados por análise de ¹H RMN. ^b Rendimento isolado.

Com a melhor condição reacional em mãos, um estudo do escopo reacional foi realizado a fim de verificar a aplicabilidade da metodologia desenvolvida. Indolizinas **1** e tiois **2** ricos e deficientes em elétrons, substituídos com grupos nas posições *para*, *meta* e *orto*, foram utilizados para a obtenção **3a-p** em rendimentos de moderados a muito bons. Em geral, indolizinas **1** substituídas com grupos doadores e retiradores de elétrons por indução (R = Me e Cl) reagiram satisfatoriamente, enquanto a utilização de um grupo metóxi (R = OMe) se mostrou como uma limitação do método. Por outro lado, os derivados substituídos do tiofenol **2** (R¹ = H, Me, Cl e F) foram satisfatoriamente aplicados na síntese dos produtos **3a-o**, enquanto que a reatividade do propanotiol foi limitada para obter o produto **3p** em 40% depois de 24 horas de reação (Tabela 2).

Tabela 2: Acoplamento oxidativo de 2-arylindolizinas com tióis **3**^a.



^aA Indolizina **1** (0,3 mmol), tiol **2** (0,9 mmol) e eosina Y (15 mol%) em DMSO (1 mL) foram irradiados por LED azul. Rendimentos após purificação por cromatografia em coluna.

4. CONCLUSÕES

Portanto, de acordo com os resultados obtidos, o objetivo de realizar uma nova síntese seletiva de 3-sulfenilindolizinas foi alcançado com sucesso, obtendo uma metodologia geral por meio de um método simples, utilizando a irradiação de luz visível (LED azul) como fonte verde de energia. Além disso, a eosina Y (EY) foi eficientemente utilizada como um fotocatalisador barato e facilmente disponível. Sendo assim, a metodologia desta síntese faz dela um método verde e robusto para a síntese seletiva de 3-sulfenilindolizinas.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (a) Kim, E.; Lee, Y.; Lee, S.; Park, S. B. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 538. (b) Huckaba, A. J.; Giordano, F.; McNamara, L. E.; Dreux, K. M.; Hammer, M. I.; Tschumper, G. S.; Zakeeruddin, S. M.; Grätzel, M.; Nazeeruddin, M. K.; Delcamp, J. H. *Adv. Energy Mater.* **2015**, *5*, 1401629.
- (a) Chen, P.; Chaikuad, A.; Bamborough, P.; Bantscheff, M.; Bountra, C.; Chung, C.-W.; Fedorov, O.; Grandi, P.; Jung, D.; Lesniak, R.; Lindon, M.; Muller, S.; Philpott, M.; Prinjha, R.; Rogers, C.; Selenski, C.; Tallant, C.; Werner, T.; Willson, T. M.; Knapp, S.; Drewry, D. H. *J. Med. Chem.* **2016**, *59*, 1410. (b) Arvin-Berod, M.; Desroches-Castan, A.; Bonte, S.; Brugière, S.; Couté, Y.; Guyon, L.; Feige, J.-J.; Baussanne, I.; Demeunynck, M. *ACS Omega* **2017**, *2*, 9221. (c) Ulukan, H.; Swaan, P. W. *Drugs* **2002**, *62*, 2039.

3. (a) De Martino, G.; La Regina, G.; Coluccia, A.; Edler, M. C.; Barbera, M. C.; Brancale, A.; Wilcox, E.; Hamel, E.; Artico, M.; Silvestri, R. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 6120. (b) De Martino, G.; Edler, M. C.; La Regina, G.; Coluccia, A.; Barbera, M. C.; Barrow, D.; Nicholson, R. I.; Chiosis, G.; Brancale, A.; Hamel, E.; Artico, M.; Silvestri, R. *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 947.
4. (a) Hynd, G.; Montana, J. G.; Finch, H.; Cramp, M. C.; Gold, J.; Carnevale, G. (Argenta) Indolizine Derivatives with CRTH2 Receptor Affinity for the Treatment of Inflammatory Diseases. WO Patent WO2009/044147, 2009. (b) Pettipher, R.; Whittaker, M. *J. Med. Chem.* **2012**, 55, 2915. (c) Gubin, J.; Chatelain, P.; Descamps, M.; Nisato, D.; Inion, H.; Lucchetti, J.; Mahaux, J.-M.; Vallat, J.-N. (Elf Sanofi) Aminoalkoxyphenyl Derivatives, Process of Preparation and Compositions Containing the Same. U.S. Patent US4957925A, 1990. (d) Gubin, J.; Chatelain, P.; Descamps, M.; Nisato, D.; Inion, H.; Lucchetti, J.; Mahaux, J.-M.; Vallat, J.-N.; Le Fur, G. (Elf Sanofi) Use of Aminoalkoxyphenyl Derivatives for Reducing and/or Controlling Excessive Intraocular Pressure. U.S. Patent US5017579A, 1991. (e) Gubin, J.; Lucchetti, J.; Mahaux, J.; Nisato, D.; Rosseels, G.; Clinet, M.; Polster, P.; Chatelain, P. *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 981–988. (f) Gubin, J.; de Vogelaer, H.; Inion, H.; Houben, C.; Lucchetti, J.; Mahaux, J.; Rosseels, G.; Peiren, M.; Clinet, M. *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 1425.
5. Penteado, F.; Gomes, C. S.; Perin, G.; Garcia, C. S.; Bortolatto, C. F.; Brüning, C. A.; Lenardão, E. J. *J. Org. Chem.* **2019**, 84, 7180–7198.
6. Li, B.; Chen, Z.; Cao, H.; Zhao, H. *Org. Lett.* **2018**, 20, 3291.
7. (a) Wimmer, A.; König, B. *Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, 14, 54. (b) Guo, W.; Tao, K.; Tan, W.; Zhao, M.; Zheng, L.; Fan, X. *Org. Chem. Front.* **2019**, 6, 2048–2066. (c) Sharma, S.; Sharma, A. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, 17, 4384.
8. (a) Guerrero-Corella, A.; Martinez-Gualda, A. M.; Ahmadi, F.; Ming, E.; Fraile, A.; Alemán, J. *Chem. Commun.* **2017**, 53, 10463. (b) Du, K.; Wang, S.-C.; Basha, R. S.; Lee, C.-F. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, 361, 1597. (c) Natarajan, P.; Manjeet, M.; Muskan, M.; Brar, N. K.; Kaur, J. *J. Org. Chem. Front.* **2018**, 5, 1527. (d) Yang, W.; Yang, S.; Li, P.; Wang, L. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 7520. (e) Wang, H.; Lu, Q.; Chiang, C.-W.; Luo, Y.; Zhou, J.; Wang, G.; Lei, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 595.