

SÍNTESE DE 2-ORGANOCALCOGENOFENO[2,3-*b*]PIRIDINAS UTILIZANDO ENXOFRE, SELÊNIO OU TELÚRIO E NaBH₄/PEG-400

RICARDO HELLWIG BARTZ¹; THIAGO JACOBSEN PEGLOW²; ANGELITA MANKE BARCELLOS³; GELSON PERIN⁴

¹Universidade Federal de pelotas – quimricardo20@gmail.com

²Universidade Federal de Pelotas – thiago_lasol@yahoo.com.br

³Universidade Federal de Pelotas – angelita.barcellos@gmail.com

⁴Universidade Federal de Pelotas – gelson_perin@ufpel.edu.br

1. INTRODUÇÃO

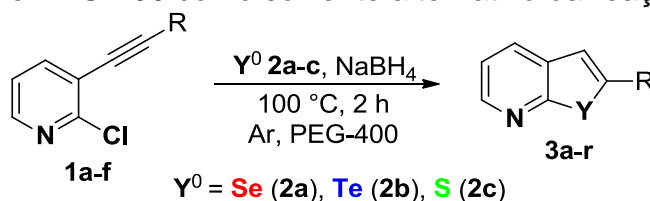
Os compostos heterocíclicos são caracterizados por conter estruturas cíclicas, que apresentam pelo menos um átomo diferente do carbono em sua estrutura. Essa classe de compostos tem uma importância incontestável no nosso cotidiano e estão presentes nas mais diversas estruturas biologicamente ativas, com grande aplicação na indústria farmacêutica (GOMTSYAN; 2012).

Dentre as inúmeras classes de compostos heterocíclicos que vem sendo preparadas, merecem destaque os calcogenofenos e as piridinas. Os compostos piridínicos estão entre os mais importantes heterocíclicos encontrados na natureza e, são muito utilizados na química medicinal (LEWIS; 2017). Este núcleo está presente em várias substâncias naturais como a vitamina B₆ (piridoxina) e vitamina B₃ (niacina), além de fazer parte da coenzima NAD⁺ atuando como cofator em muitos processos biológicos (CHIAICCHIO; 2019).

Similarmente, os calcogenofenos possuem diversificadas propriedades farmacológicas, como é o caso do raloxifeno e de seu análogo selenado, que apresentam atividades no tratamento da osteoporose pós-menopausa (ROSSI; 2010) e atividade no tratamento antiproliferativo do câncer de mama (ARSENYAN; 2014), respectivamente. Outro exemplo é o derivado da tieno[2,3-*b*]piridina inibidora da enzima kinase DRK2, que contém em sua estrutura o núcleo tiofeno fundido à piridina e possui atividade no tratamento de doenças autoimunes (GAO; 2014).

Paralelamente, outro fator que também vem chamando atenção da comunidade científica é a questão ambiental, com isso, a busca por métodos reacionais mais brandos se torna uma necessidade incontestável. Nesse sentido, o polietilenoglicol (PEG) vem sendo utilizado como solvente alternativo por apresentar vantagens em comparação aos solventes tradicionais, como ser termicamente estável, barato, de baixa toxicidade e não volátil (KERTON; 2013).

Neste contexto, descrevemos aqui a síntese de 2-organocalcogenofeno[2,3-*b*]piridinas **3** utilizando 2-cloro-3-organoetilpiridinas **1**, NaBH₄ como agente redutor das espécies de calcogênio elementar (enxofre, selênio ou telúrio) e PEG-400 como solvente alternativo da reação (Esquema 1).



Esquema 1: Síntese de 2-organocalcogenofeno[2,3-*b*]piridinas **3**.

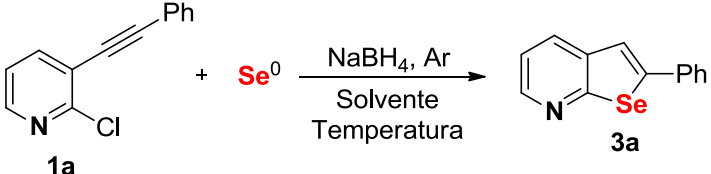
2. METODOLOGIA

Em um vial reacional de 10,0 mL foi adicionado 0,3 mmol do calcogênio elementar (Se, S ou Te), juntamente com 2,0 mL de PEG-400, em seguida foi adicionado 0,9 mmol de NaBH₄. A reação foi mantida sob atmosfera de argônio e submetida à agitação magnética a 50 °C. A redução do calcogênio ocorre em aproximadamente 0,5 h e, pode ser observada pela mudança de coloração (de preta para branca). Em seguida foi adicionado 0,25 mmol da 2-cloro-3-(organoetnil)piridina **1** ao frasco reacional e a temperatura foi elevada para 100 °C, mantendo a agitação por um período adicional de 2 h. Ao final, a reação foi resfriada até a temperatura ambiente e foi adicionado água destilada (20,0 mL) e o produto foi extraído com acetato de etila (3x 10 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio anidro, filtrada e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O produto foi purificado por coluna cromatográfica de sílica gel utilizando como eluente, hexano/acetato de etila (97:3).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Inicialmente foram sintetizados os materiais de partida 2-cloro-3-(organoetnil)piridinas **1** de acordo com o trabalho descrito por Begouin e colaboradores (BEGOUIN; 2013). Após, foi realizado um estudo para determinar a melhor condição reacional para a obtenção da 2-organosselenofeno[2,3-*b*]piridina **3a** (Tabela 1). Para isso, foram avaliadas a influência da temperatura, quantidade do selênio elementar e do agente redutor (NaBH₄) a serem utilizados, bem como o melhor solvente para esta reação. Desta forma, após todo estudo realizado para a síntese das 2-organosselenofeno[2,3-*b*]piridinas **3**, foi determinado que a melhor condição reacional está representada na linha 6 da Tabela 1.

Tabela 1: Otimização das condições reacionais para a síntese da 2-organosselenofenofeno[2,3-*b*]piridina **3a**.^a

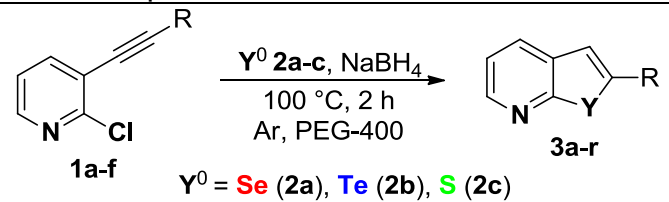
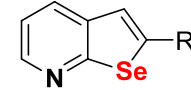
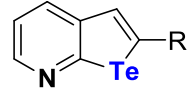

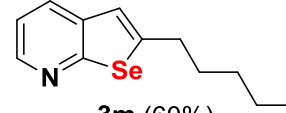
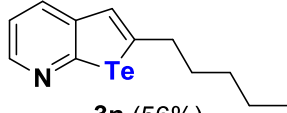
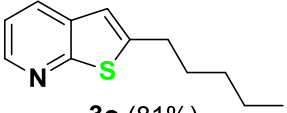
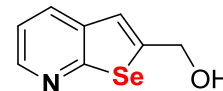
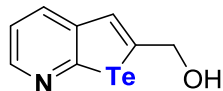
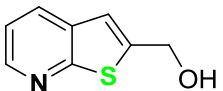
						
Linha	Se ⁰ (mmol)	NaBH ₄ (mmol)	Solvente	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Rendimento (%) ^b
1	0,25	0,6	PEG-400	50	24	48
2	0,25	0,6	PEG-400	80	8	55
3	0,25	0,6	PEG-400	100	2	60
4	0,30	0,7	PEG-400	100	2	72
5	0,30	0,5	PEG-400	100	2	60
6	0,30	0,9	PEG-400	100	2	77
7	0,30	0,9	etanol	Refluxo (78)	24	NR
8	0,30	0,9	H ₂ O	Refluxo (100)	24	NR
9	0,30	0,9	glicerol	100	24	NR
10	0,30	0,9	CH ₃ CN	Refluxo (82)	24	NR

^a As reações foram realizadas em um vial reacional de 10 mL, utilizando Se⁰ e NaBH₄ em 2,0 mL de solvente sob atmosfera inerte de Argônio a temperatura de 50 °C por aproximadamente 30 minutos, em seguida foi adicionado o composto **1a** (0,25 mmol) e mantido pelo tempo descrito na Tabela 1. ^b Rendimento isolado. ^c NR = Não reagiu.

Com posse da melhor condição para a síntese do composto **3a** (Tabela 1, linha 6), avaliou-se a eficiência do método reagindo a 2-cloro-3-(feniletinil)piridina

1a com as espécies elementares de telúrio e enxofre para obter a 2-feniltelurofeno[2,3-*b*]piridina **3b** e a 2-feniltieno[2,3-*b*]piridina **3c**. Sob as mesmas condições otimizadas, após 2 h de reação, os produtos desejados **3b** e **3c** foram obtidos em rendimentos de 45 e 77%, respectivamente (Tabela 2).

Tabela 2: Variação do escopo reacional.^{a,b}

		
 3a: (R = C ₆ H ₅) 77% 3d: (R = 4-CH ₃ C ₆ H ₄) 77% 3g: (R = 4-C ₂ H ₅ C ₆ H ₄) 60% 3j: (R = 4-ClC ₆ H ₄) 55%	 3b: (R = C ₆ H ₅) 45% 3e: (R = 4-CH ₃ C ₆ H ₄) 51% 3h: (R = 4-C ₂ H ₅ C ₆ H ₄) 43% 3k: (R = 4-ClC ₆ H ₄) 66%	 3c: (R = C ₆ H ₅) 77% 3f: (R = 4-CH ₃ C ₆ H ₄) 93% 3i: (R = 4-C ₂ H ₅ C ₆ H ₄) 86% 3l: (R = 4-ClC ₆ H ₄) 75%
 3m (60%)	 3n (56%)	 3o (81%)
 3p (31%) ^c	 3q (20%) ^c	 3r (NF) ^c

^a As reações foram realizadas em um vial reacional de 10 mL, utilizando Se⁰, S⁰ ou Te⁰ (0,3 mmol) e NaBH₄ (0,9 mmol) em 2,0 mL de PEG-400 sob atmosfera de Argônio a temperatura de 50 °C por aproximadamente 30 minutos. A seguir foi adicionado o composto **1** (0,25 mmol) e aumentou-se a temperatura para 100 °C, mantendo a reação sob agitação magnética por mais 2 h. ^b Rendimento isolado. ^c A reação foi realizada em 1 h. ^d NF = produto não formado.

Posteriormente, avaliou-se a eficiência da metodologia frente a diversas 2-cloro-3-(organoetnil)piridinas **1b-f** substituídas na posição 3 do anel piridínico com grupos alquílicos e arílicos (Tabela 2). Quando utilizou-se os substratos **1b** e **1c** com grupos doadores de elétrons (metila e etila) ligados diretamente na posição *para* da fenila, rendimentos semelhantes ao produto com grupo neutro foram obtidos (Tabela 2, compostos **3d-i**). De forma geral, os produtos com enxofre **3f** e **3i**, foram obtidos em melhores rendimentos, de 93% e 86%, respectivamente (Tabela 2). Seguindo dos produtos com selênio **3d** e **3g** obtidos em bons rendimentos de 77% e 60%, respectivamente (Tabela 2). Por fim, os produtos com telúrio **3e** e **3h** foram obtidos em rendimentos inferiores sendo estes de 51 e 43%, respectivamente (Tabela 2).

Em seguida, foi avaliado a eficiência do método utilizando o material de partida **1d** com um átomo retirador de elétrons (cloro) ligado na posição *para* da fenila. Neste caso, o melhor rendimento também foi obtido pelo produto com enxofre **3i**, com bom rendimento de 75% (Tabela 2). Quando selênio e telúrio foram empregados nesta reação, percebeu-se que o substituinte retirador de elétrons influenciou diretamente no rendimento, obtendo-se um menor rendimento ao utilizar o selênio e um maior rendimento ao utilizar o telúrio, sendo estes de 55 e 66%, respectivamente (Tabela 2, compostos **3j** e **3k**).

Após isso, foi utilizado o material de partida **1e** com o grupo heptila ligado na posição três do anel piridínico. Quando a reação foi realizada utilizando selênio, o rendimento foi de 60% (Tabela 2). Já quando empregado o uso do telúrio, foi possível obter o produto **3n** com um rendimento satisfatório de 56%

(Tabela 2), quando utilizado o enxofre, novamente o rendimento foi superior aos demais calcogênios, obtendo o produto **3o** em 81% de rendimento (Tabela 2).

Por fim, foi utilizado o material de partida **1f** contendo um grupo álcool propargílico na posição 3 do anel piridínico foi obtido o produto **3p** com 31% de rendimento (Tabela 2). No entanto, ao usar o enxofre elementar, foi obtido uma mistura complexa e o produto **3r** não foi observado (Tabela 2). Quando utilizado o telúrio elementar, o produto **3q** foi isolado com um rendimento de 20% (Tabela 2), observando também a formação do subproduto 3-(2-cloropiridin-3-il)propanol. Este subproduto foi obtido devido à redução do material de partida **1f** promovido pelo NaBH₄. Nesses casos, as reações foram mantidas por apenas 1 h, pois notamos um aumento significativo na formação de subprodutos.

4. CONCLUSÕES

Com base nos resultados obtidos, é possível concluir que o método empregado para síntese de 2-organocalcogenofeno[2,3-*b*]piridinas se mostrou eficiente e de fácil execução, com a obtenção de produtos inéditos na literatura de moderados a bons rendimentos em curtos períodos reacionais. Ainda pretende-se realizar um estudo mecanístico. Além disso, as novas moléculas sintetizadas foram encaminhadas para realização de ensaios biológicos em grupos de pesquisa parceiros.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ARSENYAN, P.; PAEGLE, E.; DOMRACHEVA, I.; GULBE, A.; KANEPE-LAPSA, I.; SHESTAKOVA, I. Selenium analogues of raloxifene as promising antiproliferative agents in treatment of breast cancer. **European Journal of Medicinal Chemistry**. v.87, p. 471-483, 2014.
- BEGOUIN, A.; PEIXOTO, D.; QUEIROZ, M-J. R.P. Regiocontrolled S_NAr Reaction on 2,3-Dihalopyridines with NaSMe To Obtain Bromo(methylthio)pyridines as Key Precursors of 3-Halo-2-(hetero)arylthieno[2,3-*b*]pyridines and Thieno[3,2-*b*]pyridines. **Synthesis**. v.45, p. 1489-1496, 2013.
- CHIACCHIO, M.A.; IANNAZZO, D.; ROMEO, R.; GIOFRÈ, S. V.; LEGNANI, L. Pyridine and Pyrimidine Derivatives as Privileged Scaffolds in Biologically Active Agents. **Current Medicinal Chemistry**. v.26, p. 1-28, 2019.
- GAO, L-J.; KOVACKOVA, S.; ŠÁLA, M.; RAMADORI, A.T.; JONGHE S.D.; HERDEWIJN, P. **Journal of Medicinal Chemistry**. v.57, p. 7624-7643, 2014.
- GOMTSYAN, A. Heterocycles in drugs and drug discovery. **Chemistry of Heterocyclic Compounds**. v.48, p. 7-10, 2012.
- KERTON, F.M.; MARRIOTT, R. **Alternative Solvents for Green Chemistry**. Cambridge: RSCPublishing, 2013.
- LEWIS, D.E. Aleksei Yevgen'evich Chichibabin (1871–1945): A Century of Pyridine Chemistry. **Angewandte Chemie International Edition**. v.56, p. 9660-9668, 2017.
- ROSSI, A.; PERGOLA, C.; KOEBERLE, A.; HOFFMANN, M.; DEHM, F.; BRAMANTI, P.; CUZZOCREA, S.; WERZ, O.; SAUTEBIN, L. The 5-lipoxygenase inhibitor, zileuton, suppresses prostaglandin biosynthesis by inhibition of arachidonic acid release in macrophages. **British Journal of Pharmacology**. v.161, p. 555-570, 2010.