



SÍNTESE DE 3-SULFENILINDOLIZINAS E 1,3-BIS(SULFENIL)INDOLIZINAS PROMOVIDA POR LUZ VISÍVEL

CAROLINE SIGNORINI GOMES¹; FILIPE PENTEADO²; 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

O núcleo indolizina, além de ser reconhecido por suas propriedades fotossensíveis,¹ é também uma importante classe de compostos bioativos aplicados em estudos de desenvolvimento de novos medicamentos.² Por outro lado, os compostos organossulfurados são conhecidos por sua versatilidade em aplicações sintéticas, além de apresentarem diversas atividades biológicas quando combinados com compostos heterocíclicos.³ Sendo assim, indolizinas combinadas com grupamentos organoenxofre têm demonstrado diversas aplicabilidades biológicas, como por exemplo, atividade anti-inflamatória e antialérgica.⁴ Uma estratégia versátil para incorporar esses grupos em sistemas ricos em elétrons é utilizando radicais tienila (RS•), que podem ser gerados através do tratamento de tióis com peróxidos.⁵

Além disso, a fotocatalise foi estabelecida como uma ferramenta sintética simples e poderosa para a construção de moléculas orgânicas utilizando fotocatalisadores à base de rutênio e irídio.⁶ Recentemente, fotocatalisadores à base de corantes surgiram como uma alternativa economicamente viável para promover transformações mediadas por luz visível, envolvendo processos de transferência de um único elétron (Single Electron Transfer – SET).⁷

Dessa forma, tendo em vista as limitações dos métodos presentes na literatura para acessar as sulfenilindolizinas, tais como alta demanda energética, longos tempos reacionais e o uso de oxidantes fortes, o objetivo desse trabalho é elaborar uma metodologia geral e seletiva para a síntese de 3-sulfenilindolizinas **3** e 1,3-bis-sulfenilindolizinas **4**, utilizando a fotocatalise como uma ferramenta alternativa e ambientalmente amigável e oxigênio atmosférico como um agente oxidante abundante e brando.

2. METODOLOGIA

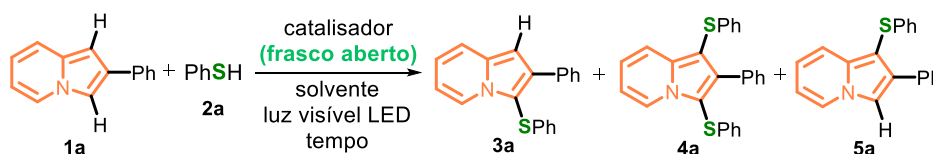
Para sintetizar 3-sulfenilindolizinas **3a-p**, foram adicionados em um tubo de ensaio a indolizina 2-substituída **1** (0,3 mmol), tiol **2** (0,9 mmol), eosina Y (15 mol%) e DMSO (1 mL) como solvente. A solução foi mantida em constante agitação, sob irradiação de luz azul (LED azul 50 W), até o total consumo do substrato **1** (acompanhado por CCD). Após o término da reação, esta foi diluída com água e extraída com acetato de etila (3 x 10 mL). As fases orgânicas foram reunidas e a água residual removida com Mg₂SO₄ anidro, sendo a solução posteriormente filtrada e o solvente evaporado sob pressão reduzida. Os produtos desejados **3a-p** foram purificados por cromatografia em coluna utilizando sílica gel como fase estacionária e hexano como fase móvel.

Na síntese de 1,3-bis(sulfenil)indolizinas **4a-f**, foram adicionados em um tubo de ensaio a indolizina 2-substituída **1** (0,3 mmol), tiol **2** (0,9 mmol), eosina Y (15 mol%), I₂ (10 mol%) e DMSO (1 mL) como solvente. A solução foi mantida em constante agitação, sob irradiação luz azul (LED azul 50 W) durante 24 h. Tendo isso o mesmo procedimento realizado na síntese dos produtos **3a-p** foi realizado até se obter a reação bruta. Por fim, os produtos **4a-f** foram purificados por cromatografia em coluna utilizando sílica gel como fase estacionária e uma mistura de hexano/acetato de etila (95:5) como fase móvel.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Inicialmente, baseado em relatos descritos na literatura para a formação de ligações C-S via formação de radicais tienila ($RS\cdot$), foi realizado um estudo de otimização a fim de obter a melhor condição reacional. Primeiro foi avaliado a estequiometria da reação, onde o melhor resultado foi obtido com um grande excesso de tiol **2a** para formar o produto **3a** em 71% (Tabela 1, entrada 3). Tendo em vista o aumento da eficiência para formação do produto **3a**, diferentes experimentos foram realizados. Quando a quantidade de fotocatalisador foi aumentada, não houve melhora em termos de seletividade, mas o tempo reacional diminuiu para 0,5 h (Tabela 1, entrada 5). Ao variar diferentes comprimentos de onda na região do visível, entretanto nenhuma se demonstrou mais eficiente que a luz azul (~450 nm) (Tabela 1, entradas 6 e 7). Por fim, diferentes misturas entre DMSO e outros solventes foram aplicadas para utilizadas, entretanto nenhuma das combinações foi capaz de entregar melhores resultados (Tabela 1, entradas 8-11). Sendo assim, a melhor condição reacional para obtenção seletiva do produto **3a** foi estabelecida na entrada 6, obtendo o produto desejado em 73% de rendimento (Tabela 1). Além disso, na tentativa de formar seletivamente o produto bissubstituído **4a**, a melhor condição para a síntese de **3a** foi estendida para 24 horas, entretanto foi constatado que a reação não era dirigida para o produto **4a** a partir do produto **3a** (Tabela 1, entrada 12). Assim, tendo em vista a eficiência do iodo molecular (I_2) em promover a formação de eletrófilos a base de enxofre e selênio, em condições catalíticas,⁸ um experimento foi realizado utilizando I_2 (10 mol%) na melhor condição reacional, por 24 horas. Nessas condições, o produto desejado **4a** foi obtido em 80% de rendimento, estabelecendo uma nova condição reacional para acessar seletivamente os compostos **4** (Tabela 1, entrada 13).

Tabela 1. Otimização das condições reacionais.^a

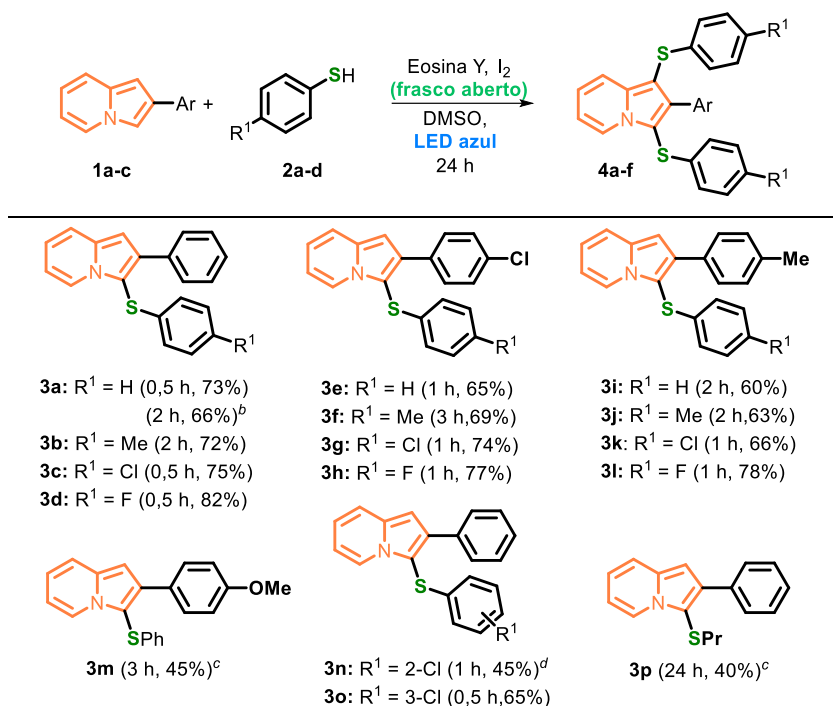


#	2a (mmol)	EY (mol%)	luz visível (LED)	solvente (mL)	Tempo (h)	3a (%)	4a (%)	5a (%)
1	0,4	5	azul	DMSO	3	48	3	17
2	0,6	5	azul	DMSO	3	56	7	15
3	0,9	5	azul	DMSO	3	71	10	13
4	0,9	10	azul	DMSO	1	70	13	16
5	0,9	15	azul	DMSO	0,5	75 (73) ^b	-	23
6	0,9	15	branca	DMSO	0,5	70	-	21
7	0,9	15	verde	DMSO	0,5	60	-	15
8	0,9	15	azul	DMSO:EtOH(1:1)	0,5	69	-	23
9	0,9	15	azul	DMSO:DMF (1:1)	0,5	72	-	20
10	0,9	15	azul	DMSO:AcOEt (1:1)	0,5	29	-	24
11	0,9	15	azul	DMSO:PhMe (1:1)	0,5	64	-	12
12	0,9	15	azul	DMSO	24	76	-	23
13 ^c	0,9	15	azul	DMSO	24	12	80	-

^a Uma mistura de 2-fenilindolizina **1a** (0,3 mmol), benzenotiol **2a**, eosina Y e solvente (1,0 mL) foi agitada sob irradiação de luz visível. Os rendimentos da reação foram determinados por análise de RMN de 1H . ^b Rendimento isolado. ^c I_2 (10,0 mol%) foi usado.

Com a melhor condição reacional estabelecida, o escopo reacional e as limitações do método, para acessar 3-sulfenilindolizinas **3**, foram avaliados (Tabela 2). Ao reagir a indolizina **1a** com tióis neutros, doadores ou retiradores de elétrons ($R^1 = H, Me, Cl$ e F), os respectivos produtos **3a-d** foram obtidos em rendimentos de bons a moderados. Um padrão semelhante foi observado quando as indolizinas **1b** e **1c** substituídas com grupos ricos ou pobres em elétrons ($R = Cl$ e Me) foram utilizadas. Entretanto, as indolizinas **1b** e **1c** mostraram-se menos reativas, quando comparadas com a indolizina não substituída **1a**, necessitando, em geral, de maiores tempos reacionais. Por outro lado, a indolizina **1d**, substituída com um forte grupo doador de elétrons ($R = OMe$), foi menos reativa ao reagir com o tiol **2a**, formando o produto **3m** com apenas 45% de rendimento, após 3 horas. Adicionalmente, os benzenotióis *orto* e *meta*-substituídos **2e** e **2f** reagiram com a indolizina **1a**, satisfatoriamente, para formar os produtos **3n** e **3o** em rendimentos moderados. Além disso, propano-1-tiol **2g** foi também empregado como substrato para formar o produto **3p** em 40%, após 24 horas de reação. Por fim, a fim de demonstrar a aplicabilidade sintética dessa metodologia, a reação foi realizada em escala de 5 mmol, sendo o produto **3a** obtido em 66% de rendimento (Tabela 2).

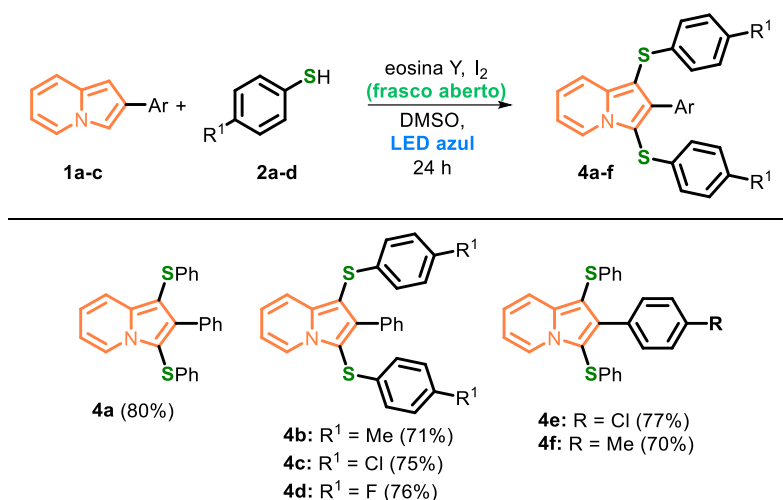
Tabela 2: Acoplamento oxidativo de 2-arilindolizinas com tióis **3**.^a



^a A Indolizina **1** (0,3 mmol), tiol **2** (0,9 mmol) e eosina Y (15,0 mol%) em DMSO (1,0 mL) foram irradiados por LED azul. ^b **1** (5,0 mmol), tiol **2** (15,0 mmol) em DMSO (10,0 mL). ^c A indolizina não reagida **1** e o respectivo dissulfeto **6** foi recuperado por cromatografia em coluna. ^d Os materiais de partida **1a** e **2g** que não reagiram foram recuperados. Rendimentos após purificação por cromatografia em coluna.

Além disso, foi também realizado um breve estudo para avaliar o escopo reacional e suas limitações na síntese seletiva das 1,3-bis(sulfenil)indolizinas **4** (Tabela 3). Diferentes benzenotióis **2a-2d** com grupos neutros, ricos ou deficientes em elétrons ($R^1 = H, Me, Cl$ e F) reagiram com a indolizina **1a** para formar seus respectivos produtos **4a-4d**, enquanto o benzenotiol **2a** reagiu com as 2-arilindolizinas **1b** e **1c** para formar os produtos **4e** e **4f**. Todos os produtos foram obtidos em rendimentos que variaram entre bons e muito bons.

Tabela 3: Síntese de 1,3-Bis(sulfenil)indolizinas **4**.^a



^a A indolizina **1** (0,3 mmol), tiol **2** (0,9 mmol), eosina Y (15 mol%) e I_2 (10 mol %) em DMSO (1 mL) foi irradiada com LED azul por 24 h. Rendimentos após purificação por cromatografia em coluna.

4. CONCLUSÕES

Assim, nas presentes metodologias, a luz azul foi utilizada como uma fonte de energia limpa, sem a necessidade do emprego de métodos de aquecimento convencionais. Além disso, a eosina Y, um corante barato e de fácil acesso, foi aplicado como fotocatalisador para gerar as espécies reativas de enxofre, na presença de oxigênio atmosférico. Por outro lado, a adição de I_2 permitiu a formação do produto bis-substituído, atuando como um agente oxidante ideal para esta reação. Considerando essas vantagens, foram descritos aqui dois novos métodos gerais, simples e seletivos para acessar as 3-sulfenilindolizinas **3** e as 1,3-bis(sulfenil)indolizinas **4** de forma rápida e eficiente.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. a) HUCKABA, A. J. *et al.* **Adv. Energy Mater.** v. 5, p.1401629, 2015; b) HUCKABA, A. J. *et al.* **Chem. Commun.** v. 52, p. 8424, 2016; c) HUCKABA, A. J. *et al.* **Chem. Eur. J.** v. 22, p. 15536, 2016.
2. a) BUTLER, M. S. **Nat. Prod. Rep.** v. 22, p. 162, 2005; b) BLOCH, W. M. *et al.* **Tetrahedron.** v. 67, p. 9368, 2011; c) SHEN, Y. M. *et al.* **Eur. J. Med. Chem.** v. 45, p. 3184, 2010; d) DARWISH, E. S. **Molecules.** v. 13, p. 1066, 2008; e) HAZRA, A. *et al.* **Eur. J. Med. Chem.** v. 46, p. 2132, 2011; f) CHEN, P. *et al.* **J. Med. Chem.** v. 59, p. 1410, 2016; g) ARVIN-BEROD, M. *et al.* **ACS Omega.** v. 2, p. 9221, 2017.
3. a) DE MARTINO, *et al.* **J. Med. Chem.** v. 47, p. 6120, 2004; b) DE MARTINO, G. *et al.* **J. Med. Chem.** v. 49, p. 947, 2006.
4. a) HYND, G. *et al.* **Indolizine Derivatives with CRTH2 Receptor Affinity for the Treatment of Inflammatory Diseases.** WO n° WO2009/044147, 2009; b) PETTIPHER, R.; WHITTAKER, M. **J. Med. Chem.** v. 55, p. 2915, 2012; c) GUBIN, J. *et al.* **J. Med. Chem.** v. 35, p. 981–988, 1992; d) GUBIN, J. *et al.* **J. Med. Chem.** v. 36, p. 1425, 1993.
5. NISHINO, K. *et al.* **Eur. J. Org. Chem.** v. 2019, p. 1588, 2019.
6. PRIER, C. K. *et al.* **Chem. Rev.** v. 113, p. 5322, 2013.
7. ROMERO, N. A. *et al.* **Chem. Rev.** v. 116, p. 10075 - 10166, 2016.
8. a) THUROW, S. *et al.* **Org. Chem. Front.** v. 5, 1983-1991, 2018; b) AZEREDO, J. B. *et al.* **J. Org. Chem.** v. 79, p 4125-4130, 2014; ²⁺