

## SONOQUÍMICA: UMA TÉCNICA EFICIENTE PARA A SÍNTESE DE CALCOGENILINDOLIZINAS

KETHELYN MACHADO<sup>1</sup>; FILIPE PENTEADO<sup>2</sup>; LUANA BETTANIN<sup>2</sup>; EDER J. LENARDÃO<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Universidade Federal de Pelotas - [kethelynmachado1@gmail.com](mailto:kethelynmachado1@gmail.com)

<sup>2</sup> Universidade Federal de Pelotas - [penteado.filipe@gmail.com](mailto:penteado.filipe@gmail.com)

<sup>2</sup> Universidade Federal de Pelotas – [luana\\_bettanin@hotmail.com](mailto:luana_bettanin@hotmail.com)

<sup>3</sup> Universidade Federal de Pelotas - [lenardao@ufpel.edu.br](mailto:lenardao@ufpel.edu.br)

### 1. INTRODUÇÃO

As indolizinas, classe de compostos heteroaromáticos, contendo em seu núcleo um átomo de nitrogênio, tem apresentado importantes propriedades farmacológicas, como por exemplo, atividades anti-inflamatórias e anticancerígenas (SINGH, 2011). Sua estrutura privilegiada, a torna susceptível a reações de substituição eletrofílica (ELATTAR, 2016). Ainda, apresentam notória aplicabilidade em síntese orgânica.

Por outro lado, os reagentes organosselênio e organo enxofre apresentam uma ótima versatilidade em síntese orgânica, sendo empregados como materiais de partida, blocos de construção, catalisadores e ligantes em reações orgânicas (SANCINETO, 2015; SEUS, 2012). Sendo assim, a construção de híbridos moleculares entre essa formidável classe de moléculas e núcleos indolizínicos é uma ótima alternativa para acessar compostos com potências biológicas amplificadas ou até mesmo, com o surgimento de novas atividades farmacológicas.

Neste sentido, este trabalho tem como objetivo o desenvolvimento de um método geral para a obtenção de calcogenilindolizinas, empregando dissulfetos e disselenetos como fonte eletrofílica de calcogênios em reações mediadas por irradiação de ultrassom.

### 2. METODOLOGIA

Em um tubo de ensaio, adicionou-se a indolizina **1** (0,25 mmol), dissulfeto **2** (0,15 mmol), catalisador de Cloreto de cobre (15 mol%) e DMSO (1,5 mL) como solvente. A reação foi submetida a irradiação de ultrassom (20 KHz, 60% de amplitude) e acompanhada por cromatografia em camada delgada até a formação dos produtos desejados. Após o término da reação, os produtos foram extraídos em acetato e água, e em seguida purificados em placa preparativa ou coluna cromatográfica, utilizando sílica Gel Merk (Partícula tamanho 60-200 µm) como fase estacionária e solvente hexano como fase móvel.

### 3. APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS

Com base em artigos publicados na literatura e em nossa experiência anterior com irradiação de ultrassom em reações que empregam heterociclos e compostos de calcogênio (CHEN, 2011; RICORDI, 2015), iniciou-se fixando 2-fenilindolizina **1a** (0,25 mmol) e dissulfeto de difenila **2a** (0,15 mmol) como substratos padrão, DMSO (1,5 mL) como solvente, enquanto a amplitude do US foi de 60% (Tabela 1). Após 1 h de sonicação na presença de CuI (15 mol%) como catalisador, 95% de rendimento geral foi obtido, sendo de uma mistura dos compostos **3a** (60%) e **4a** (35%) (Tabela 1, entrada 1). No entanto, a fim de melhorar a seletividade para formar o produto desejado **3a**, testou-se outras espécies de catalisadores (Tabela 1, entrada 2-5). O CuCl (Tabela 1, entrada 3) demonstrou melhor rendimento total de 98% e seletividade, proporcionando o produto **3a** em 75% de rendimento. Ainda, mesmo utilizando excesso de **2a** (0,25 mmol) (Tabela 1,

entrada 5) o rendimento global foi reduzido para 85%, enquanto o rendimento isolado de **3a** foi de 73%. Posteriormente, diminuiu-se a quantidade do catalisador CuCl (10 mol%) (Tabela 1, entrada 6) resultando no produto desejado **3a** em 52% de rendimento. Além disso, a reação sem o catalisador não formou produto (Tabela 1, entrada 7). Em seguida, variou-se os solventes (Tabela 1, entradas 8-11) e foram obtidos rendimentos muito menores, se comparado com DMSO. Por fim, diminuiu-se o tempo de reação, para 30 minutos e realizou-se um teste sob aquecimento convencional (Tabela 1, entradas 12 e 13). Observou-se que o rendimento geral foi reduzindo, bem como o rendimento do produto **3a** em ambas as condições, demonstrando, portanto, a eficiência da sonoquímica para a reação.

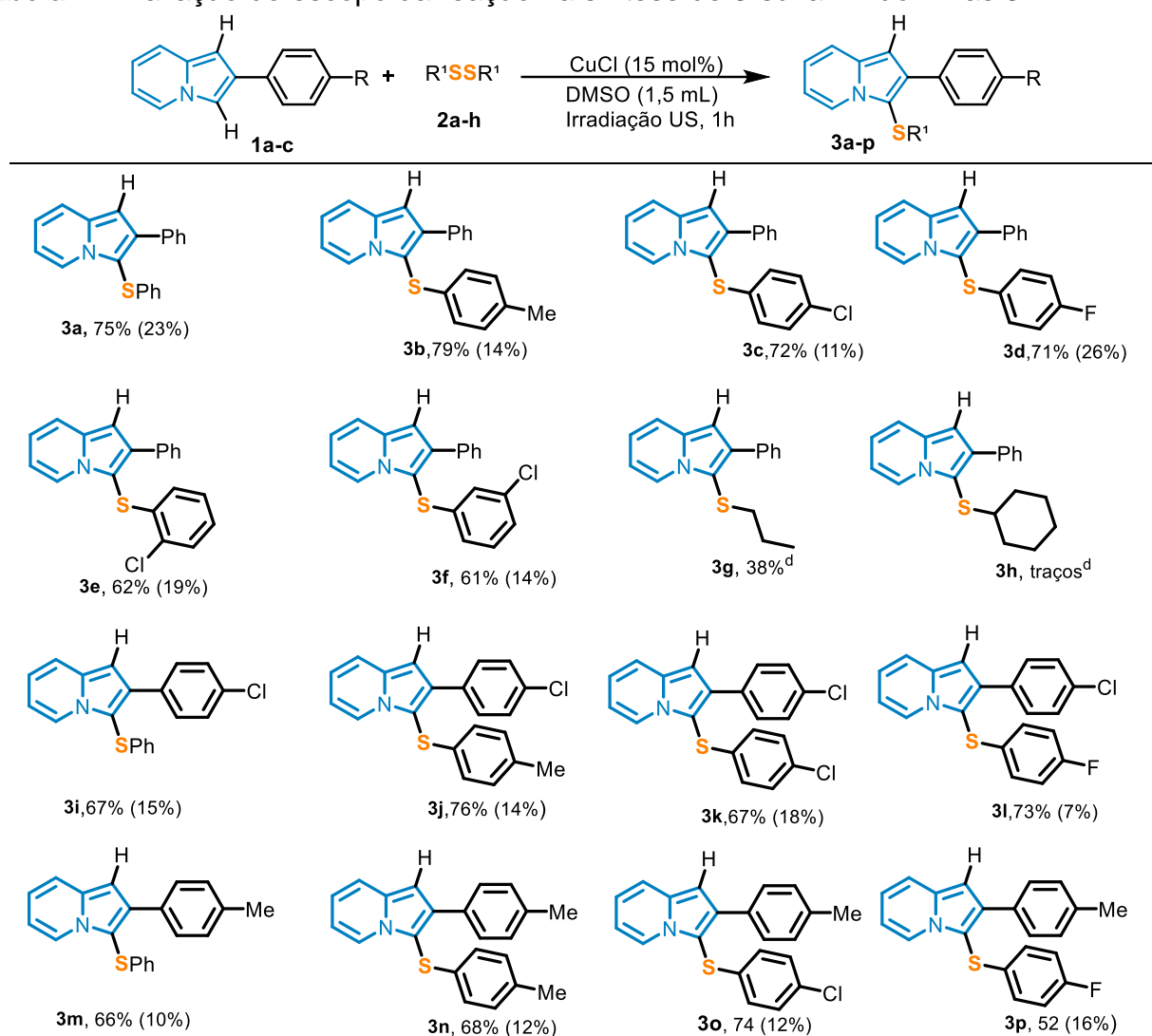
**Tabela 1.** Otimização de condições reacionais.<sup>a</sup>

Entradas	Catalisador	Solvente	3a (%) <sup>b</sup>	4a (%) <sup>b</sup>
1	CuI	DMSO	60	35
2	CuBr	DMSO	64	18
3	CuCl	DMSO	75	23
4	CuCl <sub>2</sub>	DMSO	51	43
5 <sup>c</sup>	CuCl	DMSO	73	12
6 <sup>d</sup>	CuCl	DMSO	52	12
7	-	DMSO	-	-
8	CuCl	DMF	32	9
9	CuCl	EtOH	23	-
10	CuCl	Glicerol	33	8
11	CuCl	MeCN	36	15
12 <sup>e</sup>	CuCl	DMSO	49	14
13 <sup>f</sup>	CuCl	MeCN	50	37

<sup>a</sup> Em um tudo de ensaio foram adicionados **1a** (0,25 mmol), **2a** (0,15 mmol), catalisador à base de Cu (0,15 mol%), solvente (1,5 mL) e foi sonificado (20 kHz, 60% amplitude) durante 1 h. <sup>b</sup> Rendimento isolado obtido por placa preparativa de camada fina. <sup>c</sup> Reação utilizando 0,25 mmol de **2a**. <sup>d</sup> Reação realizada com 10 mol% de CuCl. <sup>e</sup> Reação sonificada por 30 min. <sup>f</sup> Reação realizada usando aquecimento convencional (banho de óleo, 120°C) por 14 h.

Com as condições otimizadas em mãos, diversas indolizinas 2-substituídas **1** e os dissulfetos **2**, foram estudados com o objetivo de obter o escopo da reação e verificar suas limitações (Tabela 2). Inicialmente, substratos **2** com grupos retiradores e doadores de elétrons, foram empregados na reação com 2-fenilindolizina **1a**, e de modo satisfatório a reação ocorreu adequadamente com os dissulfetos testados **2a-g**, resultando em rendimentos de bons a ótimos, com ressalva para o dissulfeto de diciclohexila (**2-h**) que foi ineficiente para a formação do produto **3h**. Sendo que, apenas traços do mesmo foi observado por GC-MS. Em seguida, verificou-se o efeito dos substituintes retiradores e doadores de elétrons no anel fenil na posição 2 da indolizina **1**. Com indolizinas deficientes de elétrons os rendimentos dos produtos (**3i-l**) foram de 67% a 76%, já com indolizinas ricas em elétrons (**3m-p**), os rendimentos variaram de moderados a bons.

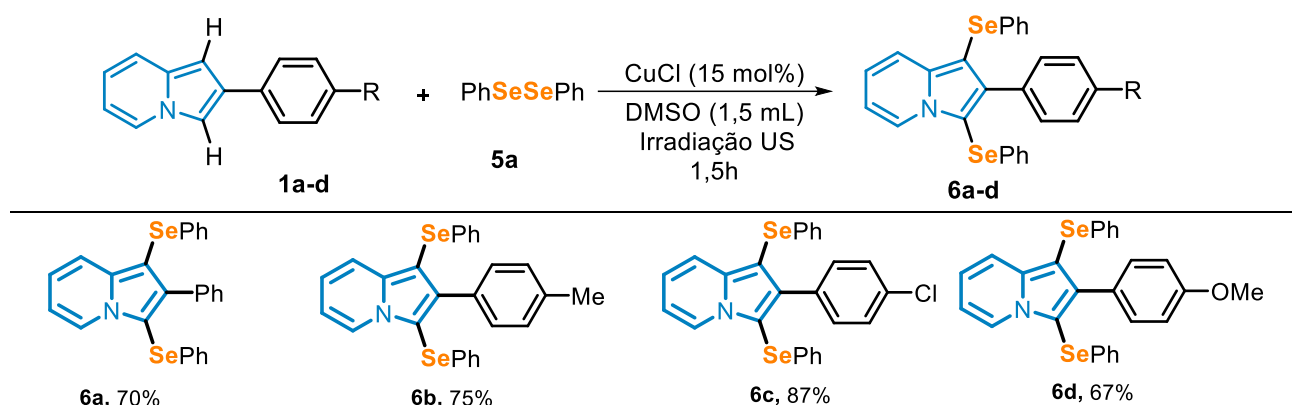
**Tabela 2.** Avaliação do escopo da reação na síntese de 3-sulfanilindolizinas **3**.<sup>a, b, c</sup>



<sup>a</sup> Em um tudo de ensaio contendo os substratos **1a-c** (0,25 mmol), **2a-h** (0,15 mmol), foi adicionado DMSO (1,5 mL), e CuCl (15 mol%), sendo a mistura resultante sonificada (20 kHz, 60% de amplitude) por 1 h. <sup>b</sup> Rendimentos isolados por cromatografia em placa preparativa com sílica gel. <sup>c</sup> Os rendimentos entre parênteses referem-se ao isômero 1-(feniltio)indolizinas **4**. <sup>d</sup> Sonificado por 1,5 h.

Em sequência, com base nos resultados descritos na Tabela 2, verificou-se se as condições ideais (Tabela 1, entrada 3) se aplicariam na reação de indolizina **1a** com disseleneto de difenila **5**. No entanto, quando realizou-se estes experimentos, não foi possível controlar a seletividade da reação para alcançar o produto mono-selenilado sendo ambas as posições, 1 e 3 do anel indolizínico substituídos. Por tanto, para uma melhor efetividade da reação, um ajuste estequiométrico se fez necessário. Com essa nova condição reacional, substratos indolizínicos (**1a-d**) foram testados perante a utilização de disseleneto de difenila, como fonte de calcogênio. Foi possível a obtenção dos produtos **6b-d** em bons a muito bons rendimentos (Tabela 3).

**Tabela 3.** Avaliação do escopo da reação na síntese de 1,3-bis(fenilselanil)indolizinas **6**.<sup>a, b</sup>



<sup>a</sup>Em um tubo de ensaio foram adicionados **1a-d** (0,25 mmol), **5** (0,25 mmol), CuCl (15 mol%) e DMSO (1,5 mL). A mistura resultante foi sonicada (20 kHz, 60% da amplitude) por 1,5 h. <sup>b</sup>Rendimento isolado obtido por cromatografia em coluna de sílica gel.

#### 4. CONCLUSÕES

Em suma, desenvolveu-se um método simples e eficiente para acessar compostos 3-sulfenilindolizinas e a 1,3-bis(selanil)indolizinas com rendimentos de moderados a bons, empregando CuCl, como catalisador barato e estável, mediados por irradiação ultrassom, como fonte de energia. Isso reduziu o tempo comparado com o aquecimento convencional (de 14 h a 1-1,5 hora), tornando essa metodologia ambientalmente mais amigável, se relacionadas as já descritas na literatura.

#### 4. REFERÊNCIAS

- CHEN, D., Sharma, S. K., & Mudhoo, A. (Eds). **Handbook on applications of ultrasound: sonochemistry for sustainability**. CRC press, 2011.
- ELATTAR, K. M.; Youssef, I.; & Fadda, A. A. Reactivity of indolizines in organic synthesis. **Synthetic Communications**, v. 46, n. 9, p. 719-744, 2016.
- RICORDI, V. G., Thurow, S., Penteado, F., Schumacher, R. F., Perin, G., Lenardao, E. J., & Alves, D. Copper-Catalyzed Direct Arylselenation of Anilines by C-H Bond Cleavage. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 357, n. 5, p. 933-939, 2015.
- SANCINETO, L.; Tidei, C.; Bagnoli, L.; Marini, F.; Lenardão, E. J.; & Santi, C. Selenium catalyzed oxidation of aldehydes: Green synthesis of carboxylic acids and esters. **Molecules**, v. 20, n. 6, p. 10496-10510, 2015.
- SEUS, N.; Saraiva, M. T.; Alberto, E. E.; Savegnago, L.; & Alves, D. Selenium compounds in Click Chemistry: copper catalyzed 1, 3-dipolar cycloaddition of azidomethyl arylselenides and alkynes. **Tetrahedron**, v. 68, n. 51, p. 10419-10425, 2012.
- SINGH, G. S.; MMATLI, E. E. Recent progress in synthesis and bioactivity studies of indolizines. **European journal of medicinal chemistry**, v. 46, n. 11, p. 5237-5257, 2011.