

Síntese de Derivados Di-halogenados do Sistema 1*H*-indol-2,3-diona

Frederico Domingues Machado¹ (IC), Julio Cesar Borges¹ (PG), Adriana de Oliveira Gomes¹ (PG), Alice Maria Rolim Bernardino¹ (PQ), Cesar Dantas de Oliveira (PQ)^{*1}.

(1) Universidade Federal Fluminense, Departamento de Química Orgânica, Instituto de Química, Outeiro de São João Batista, s/n° - Valonguinho. 24020-150 Niterói / RJ.

gqocdol@vm.uff.br.

Palavras Chave: isatina, indol, Sandmeyer.

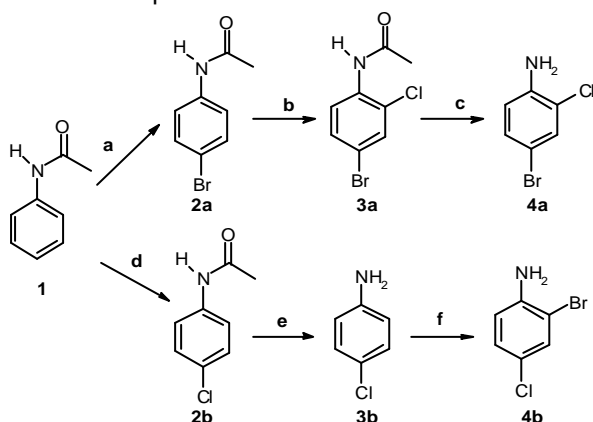
Introdução

A isatina (1*H*-indol-2,3-diona) é um heterociclo que pode ser encontrado em plantas, glândulas de sapos, cérebro de seres humanos e em fluidos fisiológicos. Esta substância pode ser usada na determinação de aminoácidos, como corante em fibras naturais e também apresenta uma ampla gama de aplicações em síntese de anéis heterocíclicos, podendo ser utilizadas na produção de derivados indólicos e quinolínicos^{1,2}.

A presença de isatinas em tecidos de mamíferos despertou o interesse em seu estudo como modulador em diversos processos bioquímicos. O isolamento da Convolutamidina A, com atividade contra células de leucemia^{1,2}, despertou o interesse na síntese de derivados mono e dihalogenados deste sistema. Assim, relatamos a preparação de dois derivados di-halogenados da isatina, sintetizados segundo metodologia de Sandmeyer.

Resultados e Discussão

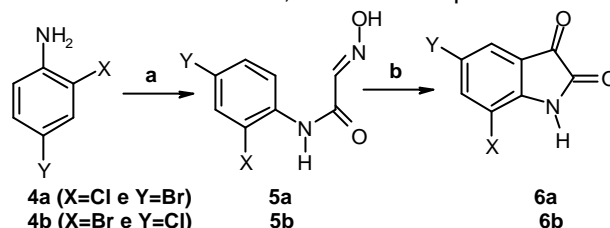
As anilinas 4-bromo-2-cloroanilina (**4a**) e 2-bromo-4-cloroanilina (**4b**) foram produzidas com rendimentos globais de 64 e 43%, respectivamente, a partir da acetanilida (**1**). A anilina **4a** foi sintetizada a partir de uma seqüência de reações que envolvem bromação, cloração e hidrólise do grupo acetamida e a anilina **4b** obtida a partir da seqüência de reações que envolvem cloração, hidrólise do grupo acetamida e bromação, conforme Esquema 01.



a) Br₂, AcOH; b) NaClO₃, HCl, AcOH; c) HCl, EtOH, H₂O
d) Cloro de piscina (TCCA), H₂SO₄; e) HCl, EtOH, H₂O; f) NBS, CH₃CN

Esquema 01. Síntese das anilinas **4a** e **4b**

Os derivados 7-cloro-5-bromo-1*H*-indol-2,3-diona (**6a**) e 5-cloro-7-bromo-1*H*-indol-2,3-diona (**6b**) foram sintetizados segundo a metodologia de Sandmeyer. A construção do anel heterocíclico foi realizada a partir da reação de **4a** e **4b** com cloridrato de hidroxiamina, cloral hidratado para a formação dos intermediários inéditos, isonitrosoacetamido **5a** e **5b**, com rendimento de 80 e 75% respectivamente. Em seguida estes derivados foram submetidos à reação de ciclização com ácido sulfúrico e aquecimento para a formação dos derivados isatinínicos **6a** e **6b** com rendimento de 65 e 71%, conforme Esquema 02.



a) NH₂OH.HCl, Cl₃CCHO.H₂O, refluxo.
b) H₂SO₄, 90 °C

Esquema 02. Síntese das isatinas **6a** e **6b**

Os derivados isatinínicos **6a** e **6b** foram purificados por recristalização em ácido acético, seus pontos de fusão foram determinados e suas estruturas confirmadas por técnicas espectrométricas.

Conclusões

Este trabalho descreve pela primeira vez a síntese dos derivados di-halogenados da isatina **6a** e **6b** segundo metodologia de Sandmeyer com rendimentos globais de 52% e 53%.

Agradecimentos

FAPERJ, CAPES, CNPq, PÓS-QUÍMICA e PROPP/UFF.

¹ Silva, B. V. Sociedade Brasileira de Química, Boletim Eletrônico 868, **2009**.

² Silva, J. F. M., Garden, S. J. and Pinto, A. C., Journal of the Brazilian Chemical Society, **2001**, 12, 273..

³ Das, B.; Venkateswarlu, K.; Majhi, A.; Siddaiah, V.; Reddy, K. R., Journal of Molecular Catalysis A: Chemical **2007**, 267, 30.

⁴ Coles, R. F., U. S Patent Office, **1953**, 2642439.