

Síntese de novos indóis polifuncionalizados através da ciclização redutiva de 3,3-diaril-cinamatos substituídos contendo grupos o-nitro.

Renan do C. B. de Almeida¹ (PG), Caio C. Oliveira¹ (PG), Carlos R. D. Correia* (PQ)

¹ Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)

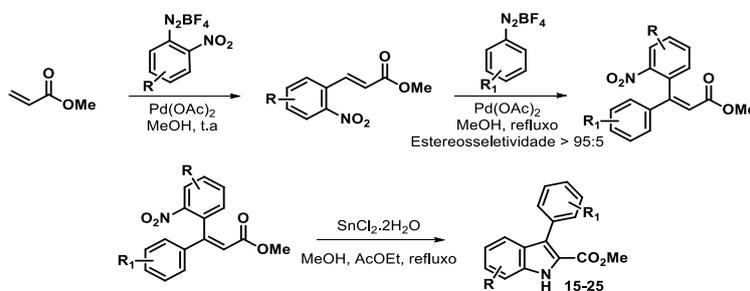
* roque@iqm.unicamp.br.

Palavras Chave: indol, ciclização redutiva, cinamatos, reação de Heck-Matsuda

Abstract

Synthesis of new poly functionalized indoles by reductive cyclization of 3,3-diaril-substituted cinnamates containing o-nitro-groups.

In this work we developed a new method for the synthesis of poly-functionalized 3-aryl-indoles by the reductive cyclization reaction of 3,3-diaril-substituted acrylates containing an o-nitro group. Evaluation of other soft and catalytic reaction conditions are ongoing aiming at performing these reactions on multigram scale



Esquema 1. Síntese dos indóis polifuncionalizados

Introdução

A unidade estrutural indólica é caracterizada como um biciclo heteroaromático contendo um grupo benzeno fundido a um pirrol através dos seus carbonos 2 e 3.¹

O grande interesse nessas moléculas deve-se a vasta gama de atividades biológicas apresentadas por moléculas contendo um anel indólico. Por exemplo, a serotonina (**1**) é um neurotransmissor endógeno nos humanos responsável pela regulamentação e controle de diversas funções vitais, como a secreção gástrica, peristaltismo intestinal e a constrição dos vasos sanguíneos. Esta última atividade está diretamente relacionada com o tratamento das enxaquecas e diversos fármacos para o seu tratamento, como o rizatriptan (**2**) e o eletriptan (**3**), tiveram suas estruturas químicas baseadas na serotonina (**1**) (Figura 1).²

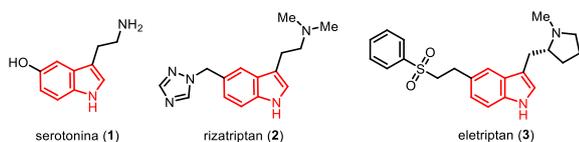


Figura 1. Indóis farmacologicamente ativos.

Resultados e Discussão

Como método escolhido para a síntese dos indóis polifuncionalizados, optou-se por realizar duas reações de Heck sequenciais com uma posterior redução de um grupo o-nitro em um dos anéis aromáticos presente no substrato.

Tabela 1. Rendimentos para a síntese dos indóis

Entrada	R e R ₁	Rendimento (%) SnCl ₂	Rendimento (%) Zn
15	R= <i>p</i> -OMe; R ₁ = <i>p</i> -OMe	97	41
16	R= <i>p</i> -OMe; R ₁ = <i>p</i> -OMe, <i>m</i> -Cl	67	
17	R= <i>p</i> -OMe; R ₁ = <i>o</i> -OMe	66	34
18	R= <i>p</i> -OMe; R ₁ = <i>p</i> -Br	61	
19	R= <i>p</i> -OMe; R ₁ = <i>p</i> -Cl, <i>m</i> -Cl	85	19
20	R= <i>p</i> -OMe; R ₁ = <i>p</i> -CF ₃	26	
21	R= H; R ₁ = <i>p</i> -OMe, <i>m</i> -Cl	52	
22	R= H; R ₁ = <i>p</i> -CF ₃	71	
23	R= <i>p</i> -CF ₃ ; R ₁ = <i>p</i> -CF ₃	33	
24	R= <i>p</i> -CF ₃ ; R ₁ = <i>p</i> -OMe	40	
25	R= <i>p</i> -CF ₃ ; R ₁ = <i>p</i> -Br	16	

Durante esses estudos, notou-se a presença de misturas variáveis de indóis e seus respectivos *N*-hidróxi indóis nos produtos sintetizados com SnCl₂. Esses resultados corroboram o mecanismo proposto, porém requerem uma nova avaliação do agente redutor para melhorar a eficiência do processo em alguns casos.

Conclusões

A síntese utilizando SnCl₂ se mostrou eficaz na formação dos novos indóis, porém a presença de mistura com hidróxi indóis faz com que novos estudos sejam necessários para um aperfeiçoamento da técnica.

Agradecimentos

Agradecimentos às organizações de fomento CNPq, CAPES e FAPESP

1 Sundberg, R. J. The chemistry of indoles. New York, NY: Academic Press, 1970.

2 Quin, L. D.; Tyrell, J. A. Fundamentals of heterocyclic chemistry: importance in nature and in the synthesis of pharmaceuticals. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, 2010.