

Síntese do 2-feniltiazol[5,4-*b*]piridina a partir da 3-amino-2-cloropiridina

David Borba Lima¹; Dionessa Winter Leitzke²; Ricardo Frederico Schumacher³; Eder João Lenardão⁴.

¹Universidade Federal de Pelotas – davidborbalima@gmail.com

²Universidade Federal de Pelotas - dionessa_@hotmail.com

³Universidade Federal de Pelotas – ricardo.schumacher@ufpel.edu.br

⁴Universidade Federal de Pelotas – elenardao@uol.com.br

1. INTRODUÇÃO

Os compostos organocalcogênicos são uma importante classe de compostos em química orgânica por serem intermediários sintéticos versáteis em síntese orgânica¹. São compostos orgânicos que possuem em sua estrutura pelo menos um átomo da família dos calcogênios, destacando-se entre eles O, S, Se, e Te. Além disso, nos últimos anos diversos representantes dessa classe vêm apresentando importantes atividades biológicas², sendo que o organocalcogênio chamado *ebsele*n é um dos principais pró-fármacos estudados atualmente.

Por outro lado, os compostos cíclicos que contém pelo menos um heteroátomo em sua estrutura, chamados heterociclos, são outra classe de ampla importância em química orgânica pois muitos desses são medicamentos mundialmente consumidos que apresentam diversas atividades farmacológicas, tais como, antiviral, antifúngica, anti-inflamatória, analgésica, antiprotzoária e antimicrobiana.³ Dessa forma, a procura por metodologias sintéticas eficientes para a produção de alguns componentes desta classe está em pleno desenvolvimento, o que é evidenciado pelo crescente número de publicações em periódicos da área. Um composto heterocíclico que vem se destacando é o benzotiazol,⁴ que é alvo de muitos estudos devido a sua importância biológica, com destaque na produção de diversos compostos farmacologicamente ativos que possuem atividades tais como: antitumoral^{4e}, antidiabético^{5b}, antituberculótico^{5b}, anticâncer^{4c}, anticonvulsante^{5b}, anti-HIV^{5b}, antibacteriano⁵ e inibidor da enzima fosfodiesterase^{5c}.

Um composto análogo ao benzotiazol que vem se destacando recentemente é a tiazol[5,4-*b*]piridina (Figura 1), caracterizada pela presença de um anel tiazólico condensado a um anel piridínico⁶.

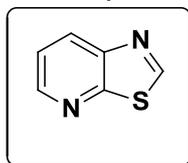


Figura 1. Estrutura básica de uma tiazol[5,4-*b*]piridina.

Dentre os diversos compostos sintetizados a partir da unidade tiazopiridina e seus derivados, moléculas biologicamente ativas, como a anticoagulante (1) e a antiviral (2) (Figura 2) são exemplos que caracterizam a sua importância. Além desses, moléculas com propriedades anticarcinogênicas, relaxante muscular, antiespasmódico e pesticidas utilizados na agricultura também são encontrados na literatura⁶.

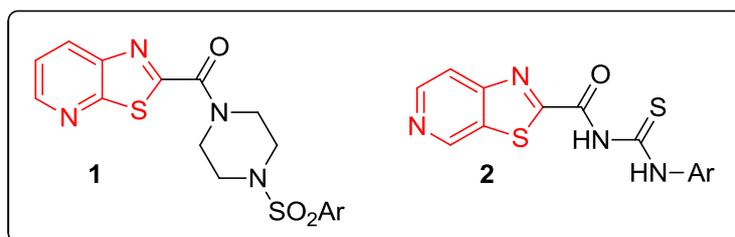
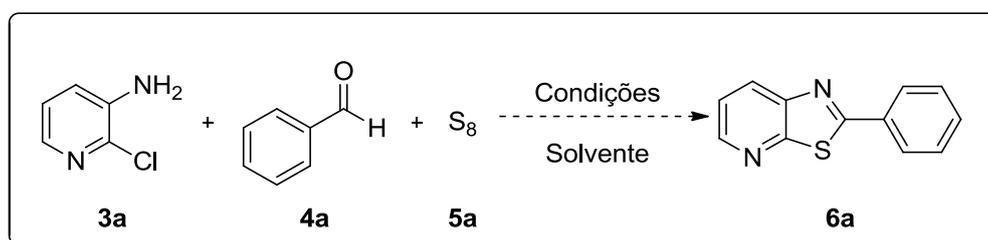


Figura 2. Estrutura de Moléculas bioativas contendo o núcleo tiazopiridina.

Desta maneira, o desenvolvimento de metodologias sintéticas para a formação de compostos com núcleos tiazopiridínicos se torna de extrema importância para a produção de novos compostos com potencial farmacológico. Sendo assim, esse trabalho tem como objetivo, a síntese da 2-feniltiazolo[5,4-*b*]piridina através de uma metodologia multicomponente que visa estar de acordo com alguns dos princípios da química verde e sustentável, a partir da 3-amino-2-cloro-piridina.

2. METODOLOGIA

Inicialmente, a fim de investigar a melhor condição reacional, reagiu a 3-amino-2-cloro-piridina (**3a**) com o benzaldeído (**4a**) e enxofre elementar (**5a**), utilizando como catalisador diversos sais de cobre e na presença de base, orgânicas ou inorgânicas, peneira molecular como agente secante e empregando glicerol como solvente considerado verde (Esquema 1).



Esquema 1. Esquema reacional para a síntese do 2-feniltiazolo[5,4-*b*]piridina.

O seguinte procedimento experimental foi adotado como padrão para a determinação da condição ideal de síntese do composto **6a**. Em um balão de 2 bocas de 25 mL previamente flambado, sob atmosfera inerte, à 110 °C, foi adicionado 0,5 mmol do material de partida **3a**, 0,75 mmol do aldeído **4a** e 3 mmol de enxofre **5a**. Em seguida, foi adicionado 20 mol% do catalisador de cobre e 1 mmol da base. Por fim, adicionou-se a peneira molecular macerada e 1,5 mL de glicerol. A reação foi conduzida mantendo-se o aquecimento por 24 horas e passado esse tempo, extraída com acetato de etila e solução saturada de cloreto de sódio. Todos os produtos foram separados por coluna cromatográfica utilizando sílica gel e identificados por cromatográfica gasosa acoplada ao espectrômetro de massas (CG-EM).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Utilizando o procedimento experimental descrito anteriormente, foram realizadas reações buscando verificar condição ideal para a síntese da 2-feniltiazolo[5,4-*b*]piridina. Nesse sentido foram realizados experimentos com

diferentes espécies de cobre e diferentes bases orgânicas e inorgânicas, e os resultados estão descritos na Tabela 1.

Tabela 1. Otimização das condições de síntese da tiazol[5,4-*b*]piridina **6a**.

Linha	Catalisador	Base	Rendimento (%) ^a
1	CuCl	K ₂ CO ₃	50
2	Cu(OAc) ₂	K ₂ CO ₃	21
3	CuBr	K ₂ CO ₃	41
4	CuO	K ₂ CO ₃	42
5	CuI	K ₂ CO ₃	46
6	CuCl ₂	K ₂ CO ₃	33
7	CuCl	Cs₂CO₃	65
8	CuCl	DBU	14
9	CuCl	KOH	36
10	CuCl	K ₃ PO ₄	10
11	CuCl	Et ₃ N	12

^a Rendimento dos produtos isolados por coluna cromatográfica.

Inicialmente foi testado a reação utilizando cloreto de cobre (I) (CuCl) como catalisador e carbonato de potássio (K₂CO₃) como base, em glicerol como solvente, onde o produto desejado **6a** foi obtido com 50% de rendimento após isolado (Tabela 1, Entrada 1). A partir desse resultado, foi fixado o carbonato de potássio como base e variou-se os catalisadores de cobre, o que não mostrou-se ser o ideal uma vez que para todas as espécies de cobre testadas menores rendimentos foram obtidos (Tabela 1, Entradas 2-6). Deste modo, o catalisador CuCl se mostrou ser o mais eficiente para a síntese do produto **6a**, e assim foi escolhido como o ideal. Em um segundo momento, foi realizada a variação das bases, testando espécies orgânicas e inorgânicas (Tabela 1, Entradas 7-11), onde ao utilizar Cs₂CO₃ observou-se um aumento no rendimento comparado ao K₂CO₃, e o produto **6a** foi obtido em 65% após purificação (Tabela 1, Entrada 1 *versus* 7). Este resultado indica que a utilização de uma base ligeiramente mais forte, a reação é conduzida de maneira mais efetiva, assim o Cs₂CO₃ foi considerado ideal para essa reação.

Finalmente, baseado nos estudos realizados até o momento, foi possível determinar a melhor condição reacional para a síntese efetiva da 2-feniltiazol[5,4-*b*]piridina como sendo a utilização de CuCl como catalisador e Cs₂CO₃ como base (Tabela 1, linha 7).

4. CONCLUSÕES

A importância de compostos contendo o núcleo tiazopiridina é inegável, fazendo-se necessário o desenvolvimentos de novas metodologias sintéticas. Desta forma, neste trabalho foi possível até o presente momento otimizar dois parâmetros para a síntese da 2-fenil-tiazol[5,4-*b*]piridina, chegando-se a um rendimento de 65%. Ainda, outros testes serão realizados para melhorar o rendimento e obter uma condição ideal para a síntese de novos derivados dessa classe.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.(a) Perin, G.; Lenardão, E. J.; Jacob, R. G.; Panatieri, R. B. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 1277. (b) Gonçalves, L. C. C.; Lima, D. B.; Borba, P. M. Y.; Perin, G.; Alves, D.; Jacob, R.G.; Lenardão, E. J. *Tetrahedron Lett.*, **2013**, *54*, 3480.
2. Nogueira, C. W.; Zeni, G.; Rocha, J. B. T. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6255.
3. (a) Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. F. em *Química Medicinal: As Bases Moleculares de ação de Fármacos*, Editora Artmed, Porto Alegre, RS, **2001**, 53. (b) Gilman, A. G.; Rall, T. W.; Nies, A. S.; Taylor, P. em *Goodman & Gilman - As Bases Farmacológicas da Terapêutica*, 8ª ed., Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, RJ, **1991**.
4. (a) Hioki, H.; Matsushita, K.; Kubo, M.; Harada, K.; Kodama, M.; Fukuyama, Y. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 11315. (b) Ouyang, L.; Huang, Y.; Zhao, Y.; He, G.; Xie, Y.; Liu, J.; He, J.; Liu, B.; Wei, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 3044. (c) Shi, X. -H.; Wang, Z.; Xia, Y.; Ye, T. -H.; Deng, M.; Xu, Y. -Z.; Wei, Y. -Q.; Yu, L. -T. *Molecules* **2012**, *17*, 3933. (d) Weekes, A. A.; Bagley, M. C.; Westwell, A. D. *Tetrahedron*. **2011**, *67*, 7743. (e) Mortimer, C. G.; Wells, G.; Crochard, J. -P.; Stone, E. L.; Bradshaw, T. D.; Stevens, M. F. G.; Westwell, A. D. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 179.
5. (a) Kumar, A.; Maurya, R. A.; Ahmad, P. J.; *J.Comb. Chem.* **2009**, *11*,198. (b) Massari, S.; Daelemans, D.; Barreco, M. L.; Knezevich, A.; Salvatini, S.; Cecchetssari, S.; Marcello, A.; Pannecouque, C.; Tabarrini, O. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 641. (c) Ma, D.; Lu, X.; Shi, L.; Zhang, H.; Jiang, Y.; Liu, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1118.
6. (a) Chen, W.; Li, K. *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* **2011**, *186*, 311. (b) El-Maghabay, A.; El-Hag Ali, G. A. M.; Ahmed, A. H. A.; El-Gabi, M. S. A. *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* **2002**, *177*, 293. (c) Koutentis, P. A.; Koyioni, M.; Michaelidou, S. S. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 621. (d) El-Gaby, M. S. A.; Khafagy, M. M.; El- Hag Ali, G. A. M.; Eyada, H. A.; El-Maghraby, A. A.; Helal, M. H. M. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2003**, *178*, 1681. (e) Gu, L.; Jin, C. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 7098. (f) Park, H. R.; Kim, J.; Kim, T.; Jo, S.; Yeom, M.; Moon, B.; Choo, I. H.; Lee, J.; Lim, E. J.; Park, K. D.; Min, S. J.; Nam, G.; Keum, G.; Lee, C. J.; Choo, H. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *21*, 5480.