

SÍNTESE DE ANÉIS INDÓLICOS A PARTIR DE REAÇÕES DE BORILAÇÃO

Thâmara Carollyne de Luna Rocha¹; Paulo Henrique Menezes da Silva²

¹Estudante do Curso de Farmácia – UNINASSAU, E-mail: thamara_1515@hotmail.com

²Docente/pesquisador do Depto de Química Fundamental – CCEN – UFPE E-mail: pmenezes@ufpe.br.

Sumário: Neste trabalho uma nova metodologia para a preparação de trifluoroboratos orgânicos a partir da utilização de KF é descrita. Os compostos desejados foram obtidos em rendimentos que variaram de moderados a bons e foram caracterizados por RMN ¹H, ¹³C, ¹¹B e ¹⁹F.

Palavras-chave: anéis indólicos; borilação; trifluoroboratos orgânicos

INTRODUÇÃO

Os compostos organometálicos têm um papel importante em síntese orgânica pois possibilita a síntese de diversos compostos orgânicos de elevada complexidade, através da formação de ligações carbono-carbono.¹ Porém, existem algumas limitações relacionadas à sua aplicação, por exemplo, os compostos de organolítio e organomagnésio, são bases de elevada nucleofilicidade e devido a isso, tem seu uso limitado quando grupos funcionais sensíveis estão presentes. Devido a sua restrição por décadas, os químicos procuraram compostos que fossem mais seletivos e possuíssem ampla tolerância as várias condições reacionais. A reação de Suzuki-Miyaura² levou os compostos de organoboro a se tornarem bastante utilizados no meio acadêmico e na indústria farmacêutica, por permitir a formação de ligações carbono-carbono. Um exemplo é a sua aplicação na síntese do fármaco Losartana® um composto utilizado como anti-hipertensivo.

A utilização de compostos de boro possui algumas limitações: os ácidos borônicos possuem como desvantagem a capacidade de formar as boroximas (anidridos cíclicos), o que acarreta em uma incerteza na estequiometria das reações envolvendo estes compostos, os ésteres borônicos, possuem custo bastante elevado, e o decréscimo na economia de átomos desfavorece a sua utilização; as organoboranas são bastante suscetíveis ao ataque por bases de Lewis, o que inviabiliza o desenvolvimento de metodologias verdes. Neste contexto, os organotrifluoroboratos surgiram como alternativa para reações envolvendo compostos de boro, uma vez que apresentam maior estabilidade, podendo ser armazenados por longos períodos, à temperatura ambiente e sem apresentar degradação.³

Diante do exposto, o desenvolvimento de metodologias sintéticas simples e de fácil execução empregando-se trifluoroboratos orgânicos seria de grande interesse uma vez que por se tratar da utilização de sais, as mesmas poderiam empregar solventes aquosos e serem posteriormente aplicadas na síntese de novos compostos orgânicos ou de intermediários na síntese de novos fármacos.

MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Generalidades: Os solventes comerciais foram purificados de acordo com os métodos descritos na literatura. Os solventes foram evaporados em um rotaevaporador Büchi Rotavapor modelo R-114 conectado a uma bomba de vácuo modelo KNF Neuberger, e o solvente remanescente foi eliminado utilizando uma bomba de alto vácuo da Edwards

modelo RV3. Os espectros de RMN ^1H (400 MHz), ^{13}C (100 MHz), ^{19}F (376 MHz) e ^{11}B (128 MHz) foram obtidos em um espectrômetro Varian URMNS de 400 MHz

3.2 Procedimento Geral para a Síntese de Trifluoroboratos Arílicos empregando-se

KF: Em um balão de 25 mL contendo uma suspensão do de ácido borônico apropriado (0,2 mmol) em acetonitrila (8 mL) adicionou-se uma solução de fluoreto de potássio (75,2 mg) em água (0,25 mL). A reação foi mantida sob agitação e em seguida, foi adicionada uma solução de ácido tartárico (61,6 mg) em THF (0,8 mL). Após a adição, a agitação foi interrompida, e esperou-se a sedimentação do precipitado (aproximadamente 1 hora). A mistura foi então filtrada e o filtrado foi colocado em um evaporador para a remoção dos solventes. Os rendimentos encontram-se descritos na Tabela 1 e os produtos obtidos foram caracterizados por RMN ^1H , ^{13}C , ^{11}B e ^{19}F .

RESULTADOS

A estratégia para a síntese dos compostos heterocíclicos está mostrada na Figura 1.

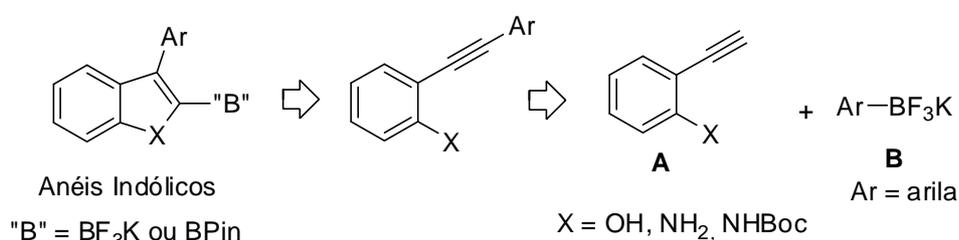


Figura 1. Estratégia sintética para a síntese de anéis heterocíclicos

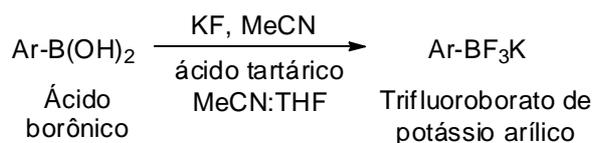
O Fragmento A, um alquino, foi adquirido comercialmente. Para a síntese do fragmento B que é um trifluoroborato orgânico arílico (ArBF_3K) poderiam ser empregadas duas metodologias descritas na literatura, ambas baseadas na utilização dos ácidos borônicos correspondentes e KHF_2 ⁴ ou KF ,⁵ esta última ainda não realizada em nosso grupo de pesquisa.

DISCUSSÃO

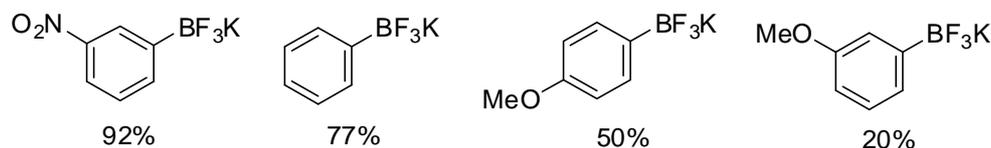
A primeira metodologia seria baseada na utilização de KHF_2 , no entanto, este reagente é controlado pelo exército e a sua aquisição mostrou-se difícil uma vez que seria necessário um procedimento burocrático para realizar a sua compra.

Recentemente, foi descrita uma nova metodologia para a preparação de trifluoroboratos orgânicos a partir da reação de KF com os ácidos borônicos correspondentes. No entanto, esta reação ainda não havia sido testada em nosso laboratório e, desse modo resolvemos iniciar os testes para verificar se a metodologia iria levar a conversão dos trifluoroboratos orgânicos, a partir dos seus respectivos ácidos borônicos. Inicialmente, a reação foi realizada utilizando-se ácidos borônicos arílicos, obtidos comercialmente. Os resultados encontram-se descritos no Esquema 1.

Esquema 1



Exemplos sintetizados:



De acordo com o Esquema 1, pode-se observar que os produtos desejados foram obtidos em rendimentos variáveis. O fato dos grupos ligados ao anel aromático serem ativadores ou desativadores influenciou no rendimento do produto obtido. Durante o processo de preparação dos trifluoroboratos, pôde-se perceber que os compostos que foram sintetizados inicialmente tiveram maiores rendimentos. Uma provável explicação para isso seria a hidratação do KF utilizado. Sendo assim, em uma etapa futura, estas reações serão realizadas novamente objetivando aumentar os rendimentos obtidos até o momento. Devido aos trifluoroboratos arílicos serem sais, todos os compostos obtidos foram caracterizados através de RMN ^1H , ^{13}C , ^{11}B e ^{19}F .

Apesar da reação utilizando-se KHF_2 não haver sido realizada, os rendimentos obtidos são comparáveis em alguns casos. Por exemplo, de acordo com a literatura, quando o ácido 3-nitro-fenil borônico foi convertido ao trifluoroborato correspondente empregando-se KHF_2 o rendimento foi de 85%.⁶ Na metodologia descrita neste trabalho, o rendimento foi de 92%. Atualmente, estes compostos estão sendo utilizados para a preparação dos alquinos necessários para a reação de ciclização.

CONCLUSÕES

A síntese de trifluoroboratos de potássio arílicos empregando-se KF levou aos compostos desejados em resultados similares ao descrito na literatura para a reação empregando-se KHF_2 , no entanto, a metodologia ainda necessita de otimização. A reação de acoplamento destes compostos com os alquinos para a posterior utilização na síntese de anéis indólicos encontra-se em andamento em nosso laboratório.

AGRADECIMENTOS

CNPq (478947/2013-5 e 482299/2013-4) e CNPq-PIBIC

REFERÊNCIAS

1. Omae, I. *Applications of Organometallic Compounds*. John Wiley and Sons: Chichester, **1998**; 518.
2. Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**; 95, 2457.
3. Darses, S.; Genet, J-P. *Chem. Rev.* **2008**; 108, 288.
4. Vedejs, E.; Chapman R.; Fields S. *J. Org. Chem.* **1995**; 60, 3020.
5. Lennox, A. J. J.; Lloyd-Jones, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 9385.
6. Molander, G. A.; Biolatto, B., *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 5534.