

Arilação fotocatalítica para a síntese regioseletiva de 2-Aril-Indóis

Bruno M. da S. Santos (PG)¹, Gabriel V. de Lucena (IC)¹, Fernanda G. Finelli (PQ)^{*1}

¹Instituto de Pesquisas de Produtos Naturais (IPPN – UFRJ). Av. Carlos Chagas Filho, 373 (CCS) Bloco H Sala H022.

*finelli@ippn.ufrj.br

Palavras Chave: Fotocatálise, Indol, Sais de Diazônio.

Introdução

A estrutura indólica está presente em diversas substâncias com atividade biológica. Em especial, 2-aril-indóis vêm chamando a atenção do nosso grupo como estruturas promissoras contra algumas linhagens de câncer e possíveis candidatos a fármacos contra doenças negligenciadas.¹

A arilação regioseletiva de estruturas indólicas é interessante para uso em estratégias de modificação tardia. Ela é geralmente alcançada com uso de metais nobres e/ou pelo uso de grupos diretores e condições drásticas.²

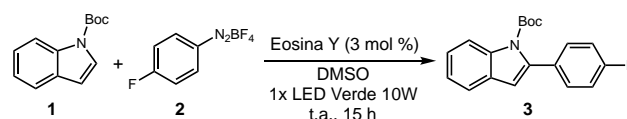
A fotocatalise, vem ganhando cada vez mais força nos últimos anos, permitindo um acesso brando ao estado excitado de moléculas orgânicas simples e à reatividade radicalar. Pouco foi explorado, até o momento, em relação a arilação de indóis em condições de fotocatalise,^{3,4} e nenhum trabalho aborda cuidadosamente a questão da regioseletividade nem visa à síntese específica de 2-aril-indóis. Nesse sentido, nosso trabalho tem por objetivo uma exploração pioneira da seletividade da adição de radicais arila à estrutura indólica em condições de fotocatalise, almejando a síntese de 2-aril-indóis e à avaliação de suas propriedades biológicas.

Resultados e Discussão

Para iniciar nossas explorações, desenhamos uma reação modelo envolvendo o acoplamento entre *N*-Boc-Indol (1) e tetrafluoroborato de 4-fluorobenzenodiazônio (2). Avaliamos o impacto de diversas razões molares entre indol e sal de diazônio, (Tabela 1, entradas 2-3) bem como da adição de bases (Entradas 7-9) e da troca do solvente na reação. (Entradas 4-6) Questões relativas à configuração da fonte luminosa, como quantidade de chips de LED e distância, também foram avaliadas. (Entradas 10-12) A reação foi monitorada através de RMN de ¹H quantitativo, utilizando 1,3-benzodioxola como padrão interno.

Até o momento, nossa melhor condição se apresenta com o uso de 10 equivalentes de *N*-Boc-Indol, Eosina Y como fotocatalisador e 1 chip de LED verde (10W) a 1 cm de distância do frasco da reação, onde foi possível obter o produto arilado (3) em 60% de rendimento, por RMN. Em nenhuma das condições, o produto arilado em C-3 pôde ser observado. Um resumo das condições avaliadas é mostrado na tabela abaixo.

Tabela 1. Otimização das condições reacionais



Entrada	Desvio da condição padrão	Rendimento
1	Nenhum	60%
2	5 eq de 1	53%
3	1,5 eq de 1	8%
4	CH ₃ CN como solvente	26%
5	CH ₃ CN/H ₂ O (1:1) como solvente	32%
6	H ₂ O como solvente	nd
7	Usando 2 eq de DIPEA	9%
8	Usando 2 eq de NaHCO ₃	40%
9	Usando 2 eq de K ₂ HPO ₄	53%
10	2x LED Verde 10W (1 cm)	49%
11	2x LED Verde 10W (3 cm)	46%
12	1x LED Verde 10W (3 cm)	50%

Para esta reação, o uso de um excesso de *N*-Boc-Indol é essencial, visto que quantidades reduzidas deste reagente levaram a rendimentos inferiores. Contudo, cerca de metade deste material consegue ser recuperado ao final da reação. O uso de bases orgânicas ou inorgânicas parece exercer um impacto negativo, levando a um rendimento reduzido, assim como a troca do solvente. As modificações de fonte luminosa, como quantidade e distância, levaram a pequenas variações no rendimento, mostrando que não há necessidade de mais luz, ou equipamentos mais potentes.

Conclusões

Neste trabalho, mostramos a arilação regioseletiva de *N*-Boc-Indol, obtendo, na melhor condição avaliada, o produto arilado em C-2, de forma seletiva, com bons rendimentos. A questão da regioseletividade será estudada cautelosamente, utilizando métodos mais sensíveis para análise do meio reacional, e um escopo de indóis arilados será sintetizado para testar a generalidade da reação.

Agradecimentos

Os autores agradecem à CAPES, à FAPERJ e ao CNPq pelo apoio financeiro.

¹ Bakherad, Z.; *et. al. Res. on Chem. Interm.* **2019**, *45*, 2827.

² Pandey, D. K.; *et. al. J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 12800.

³ Zhang, Y.-P.; *et. al. Tet. Lett.* **2016**, *57*, 2298.

⁴ Pagire, S. K.; *et. al. Org. Lett.* **2018**, *20*, 648.