Investigação de Aminopiridinas Não Halogenadas como Substratos Promissores para a Síntese de Azaindoles

>
Ana Sofia Santos

Exploring Halogen-free Aminopyridines as Suitable Scaffolds for Direct Access to Azaindoles. *Indole and its bioisostere, azaindole are considered privileged structures in medicinal chemistry. Thus, there is a continuous effort to develop new and more sustainable ways of attaining these structures, avoiding toxic reagents, harsh conditions, and difficult methods of purification. Nowadays, most methods used for the synthesis of this core involve metal-catalysed reactions, which rely on the use of amino-halopyridines as starting materials. Halogenation of aminopyridines is usually low yielding, poorly regioselective and requires previous protection of the amino group. This article describes the development of an alternative method based on the use of non-halogenated aminopyridines for direct access to azaindoles.*

O indole e o seu bioisómero azaindole são considerados estruturas privilegiadas em química medicinal. Desta forma, existe uma contínua necessidade de desenvolver novos métodos sintéticos que sejam mais sustentáveis para o acesso a estas estruturas, evitando o uso de reagentes tóxicos, condições reacionais drásticas e métodos de purificação complexos. Atualmente, a maioria dos métodos usados para a síntese deste núcleo envolve reações catalisadas por um metal, tendo como materiais de partida amino-halopiridinas. A halogenação de aminopiridinas tem normalmente rendimentos baixos, baixa regioseletividade e requer a proteção prévia da amina. Este artigo descreve o desenvolvimento de um método alternativo para síntese de azaindoles baseado no uso de aminopiridinas não halogenadas.

Introdução

O interesse no desenvolvimento de novas vias para aceder a diversos compostos heterocíclicos tem crescido uma vez que estes estão cada vez mais presentes em diversos compostos bioativos. Desta forma, é de extrema importância o desenvolvimento de novas vias sintéticas mais sustentáveis e diretas que permitam acesso fácil a estes núcleos, bem como à sua funcionalização. Um dos núcleos *N*-heterocíclicos mais conhecidos é o núcleo de indole, sendo este uma estrutura privilegiada com potencial aplicação

no campo da química medicinal, estando também presente na estrutura de diversos compostos que existem no nosso organismo. Uma vez possuindo a devida funcionalização, esta estrutura pode apresentar diversas propriedades farmacológicas incluindo anticancerígena, antioxidante e anti-inflamatória. Por exemplo, os fármacos não esteroides anti-inflamatórios (NSAIDs), como a indometacina, constituem uma importante classe de agentes terapêuticos para o tratamento de doenças inflamatórias (Esquema 1) [1].

Esquema 1 – Compostos sintéticos e naturais contendo o núcleo de indole ou azaindole.

Este tipo de fármacos tem sido largamente usado para o tratamento de doenças como a osteoartrite reumatoide, a artrite e a dor, desde que se descobriu que estes compostos inibiam a síntese de prostaglandinas pela inibição da enzima COX (ciclooxigenase). A inibição da COX permite aliviar sintomas de inflamação e dor [2].

Os azaindoles são bioisósteros do indole, e igualmente considerados como estruturas privilegiadas, que têm atraído o interesse da comunidade científica devido às suas propriedades farmacológicas, estando cada vez mais presentes em estruturas com interesse medicinal, como é o exemplo do inibidor da NAMPT (Esquema 1) [3].

O facto de possuírem um átomo de nitrogénio endocíclico adicional permite modular o padrão de substituição deste núcleo, o que pode levar a diversos substratos-base relevantes na descoberta de novos fármacos [4]. Estas estruturas são raras na natureza, mas podem ser obtidas usando aminopiridinas como materiais de partida [5], de forma semelhante à síntese de indole a partir de anilinas. A existência de diferentes regioisómeros deste núcleo permite o acesso a diferentes padrões de substituição, dependendo do tipo de aminopiridina utilizada (Esquema 2).

Esquema 2 – Estruturas de 4-, 5-, 6- e 7-azaindole.

As suas propriedades, como o pK_a , solubilidade, lipofobicidade, e propriedades ADME-Tox, que estão relacionadas com a absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade de uma determinada molécula ou fármaco, podem ser também moduladas, apre-

sentando assim largas vantagens quando comparados com outros compostos heterocíclicos. Desta forma, os cientistas têm procurado explorar novas metodologias para preparar estas estruturas, uma vez que a maior parte dos métodos sintéticos reportados são baseados nos protocolos clássicos de indolização.

Os métodos clássicos de síntese de indoles envolvem o uso de anilinas, nitrobenzenos e fenil-hidrazinas como materiais de partida [6]. Estas reações podem ser divididas em duas classes: as reações que usam catálise com metais de transição, como o método de Sonogashira e Heck [7,8]; e as reações que usam métodos clássicos como a síntese de Fischer, Bartoli e a de Madelung [9].

Por exemplo, a síntese de Fischer quando aplicada a hidrazinilpiridinas não resulta [10–12], exceto quando estas possuem um grupo eletrodoador, resultando na síntese do 4-azaindole e do 6-azaindole, em rendimentos moderados a bons. Outro método clássico é a síntese de Bartoli que, quando aplicada à síntese de azaindoles, requer o uso de um grande excesso de reagente de Grignard e apenas permite obter o 4-azaindole e o 6-azaindole com rendimentos baixos [13]. Sendo assim, todos estes métodos clássicos têm provado ter pouca versatilidade quando aplicados ao núcleo de azaindole (ex. as sínteses de Reissert e de Hemetsberger-Knittel estão limitadas a poucos isómeros, 6-azaindole e 7-azaindole, respetivamente), e possuem rendimentos baixos a moderados [14,15].

Síntese de azaindole – reações catalisadas por metal

A relevância biológica dos compostos azaindólicos despertou o interesse da comunidade científica uma vez que estes substratos podem ter um papel relevante como potenciais fármacos. Desta forma, têm sido desenvolvidos novos métodos sintéticos para construir este núcleo. Da mesma forma que a síntese de indoles a partir de anilinas, os azaindoles são normalmente sintetizados a partir de aminopiri-

dinas devidamente funcionalizadas, ocorrendo uma reação de ciclização para construção do anel de pirrole. Apesar disso, a eletrodeficiência do anel da piridina altera as propriedades eletrônicas do sistema conjugado e, conseqüentemente, a maior parte dos métodos clássicos para a síntese de indoles não são eficientes ou simplesmente não resultam quando aplicados à síntese de azaindoles, constituindo assim um desafio sintético [16].

As reações catalisadas por metais são um tópico emergente no campo da síntese orgânica moderna. O uso de metais de transição como catalisadores tem vindo a revolucionar completamente a química orgânica, permitindo a construção de ligações C-C, C-N, C-O e C-S. Vários metais de transição são utilizados nestas reações, incluindo cobre, níquel, ferro e rutênio, sendo o paládio o mais explorado (Esquema 3) [17].

Esquema 3 – Ciclo catalítico geral para reações de acoplamento cruzado catalisadas por paládio para formação de ligações C-C.

O prémio Nobel da Química de 2010, atribuído a Negishi, Heck e Suzuki, contribuiu para o fortalecimento da importância da formação direta de ligações carbono-carbono através de métodos envolvendo catálise metálica [18]. Estes métodos têm vindo a transformar os procedimentos utilizados para construção e funcionalização de uma enorme variedade de compostos importantes [3].

Quando comparadas com métodos clássicos para a síntese de azaindoles, as reações de acoplamento cruzado têm provado ser uma alternativa promissora, já que permitem o acesso direto e eficiente a estes compostos com crescente importância medicinal e biológica. Contudo, as aminopiridinas constituem um desafio em reações catalisadas por metais visto que, devido à capacidade de coordenação do átomo de nitrogénio da piridina com os metais, a funcionalização destas estruturas, apesar de extremamente importante, tem provado ser difícil [19].

Até ao momento, diversas vias sintéticas têm sido reportadas para a preparação de azaindoles a partir de aminopiridinas, incluindo a reação de Sonogashira, do tipo-Larock, a reação de Heck, e o acoplamento de Suzuki, bem como outras reações catalisadas por paládio, incluindo os protocolos mais recentes de Cacchi e Lautens. Outras abordagens, como a reação de ativação C-H catalisada por metal, têm sido escassamente exploradas para síntese e funcionalização de azaindoles (Esquema 4) [20]. O nosso grupo tem desenvolvido procedimentos para a síntese de azaindoles, em particular métodos de etapa-única, envolvendo catalisadores de paládio.

Esquema 4 – Representação de diversas reações catalisadas por metal para a síntese de azaindoles.

Esquema 5 - Esquema geral da cascata de aminação de alcenilos/reação de Heck com amino-*orto*-bromopiridinas [5].

Reação tipo-Heck

A primeira aplicação da reação de Heck, envolvendo o acoplamento de alcenos com diversas aminopiridinas halo-substituídas, foi reportada nos anos 90. Mori [21] foi o primeiro a descrever a ciclização de Heck como o acoplamento tipo-Heck mais comumente utilizado em aminopiridinas para formação de azaindoles. A síntese de azaindoles por este método envolve a ciclização direta catalisada por paládio de amino-*orto*-halopiridinas com um aldeído ou uma cetona, passando pela formação *in situ* de uma enamina seguida de reação de Heck.

Em 2016, o nosso grupo desenvolveu uma reação em cascata catalisada por paládio envolvendo uma reação de acoplamento cruzado C-N/reação de Heck como um método prático para sintetizar diversos azaindoles, a partir de amino-*orto*-bromopiridinas e brometos de alcenilo (Esquema 5) [5].

O primeiro passo sintético consistiu numa reação de acoplamento cruzado C-N de amino-*orto*-bromopiridinas com brometos de alcenilo, envolvendo a formação *in situ* de um intermediário imina/enamina seguido de reação de Heck, para originar os núcleos de azaindole. O sistema Pd₂(dba)₃/XPhos/tBuONa

provou ser adequado para a nova e versátil síntese de 4-, 5-, 6- e 7-azaindoles substituídos. Apesar da simplicidade deste protocolo para preparar azaindoles 2-substituídos, este não funcionou quando aplicado a *N*-arilamino-*orto*-bromopiridinas, o que limita o acesso aos 1,2-diaril azaindoles. Procedimentos alternativos para sintetizar estas estruturas estão a ser investigados, evitando a difícil *N*-arilação de azaindoles 2-substituídos [22-24].

Reação de Sonogashira

Inicialmente reportada por Sonogashira em 1975, esta reação de acoplamento cruzado foi estabelecida como um método para construção de ligações C-C, via reação de acoplamento catalisada por paládio de alcinos terminais e haletos de arilo e alquilo [25]. Quando aplicada à síntese de azaindoles, a reação de Sonogashira envolve, normalmente, amino-halopiridinas que podem ser acopladas com alcinos terminais, seguido de reação de ciclização na presença de uma base forte como hidreto de potássio [26] ou através de ciclização mediada por cobre (Esquema 6) [27].

Esquema 6 - Esquema geral para síntese de azaindoles por acoplamento de Sonogashira.

Em 2017, o nosso grupo desenvolveu uma nova abordagem de etapa-única para a síntese de azaindoles, a qual envolveu uma reação de *N*-arilação e acoplamento de Sonogashira seguido de ciclização *in situ*. Esta metodologia recorreu ao uso de halo-aminopiridinas como materiais de partida, permitindo a síntese de 4-, 5-, 6- e 7-azaindoles 1,2-dissubstituídos (Esquema 7) [22].

De modo a estudar a versatilidade da reação, diversos iodetos foram utilizados na reação de *N*-arilação, bem como diversos alcinos foram testados na reação de Sonogashira. Os resultados obtidos demonstraram que esta metodologia é aplicável a diversos substratos e compatível com a presença de grupos eletroatratores e eletrodoadores.

* Reação realizada passo-a-passo

Esquema 7 - Síntese de etapa-única de 4-, 5-, 6- e 7-azaindoles 1,2-dissubstituídos [22].

Reação de ativação C-H

Ao contrário da maior parte das reações catalisadas por metais, a reação de ativação C-H envolve a quebra de uma ligação C-H, para formar uma nova ligação C-C, C-O ou C-N. Quando aplicadas à síntese de azaindoles, as reações catalisadas por um metal normalmente requerem halogenação da aminopiridina de partida, o que constitui um processo com baixo rendimento e baixa regioseletividade. A reação de ativação C-H consiste na ativação de uma ligação C-H presente no anel aromático, permitindo assim o uso de materiais de partida disponíveis comercialmente (Esquema 8) [28].

Esquema 8 - Sequência reacional numa reação de ativação C-H.

Até hoje foram reportados apenas dois exemplos de reações de ativação C-H para a síntese de azaindoles envolvendo aminopiridinas como materiais de partida e catalisadores de ródio ou paládio (Esquema 9) [29,30].

A baixa reatividade das aminopiridinas dificulta a construção do anel de azaindole, particularmente via reações de ativação C-H, uma vez que o processo de ciclização depende da reatividade da ligação C-H que está presente no anel de piridina. Deste modo, a pré-funcionalização destes substratos pode envolver oxidação do nitrogênio da piridina ou uso de aditivos como Ag_2CO_3 e ácido píválico [30-33].

Em 2015, Kim e Hong desenvolveram uma estratégia envolvendo uma reação de ativação C-H catalisada por ródio(III), usando aminopiridinas, alcinos e $[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2$ como catalisador (Esquema 10). Uma vez que o anel da piridina pode ser considerado como uma base de Lewis, um ácido de Lewis (Ag_2CO_3) foi estrategicamente utilizado para coordenar com o nitrogênio da piridina, de modo a facilitar o processo de ciclização. Os autores concluíram que o sal de prata, Ag_2CO_3 , pode funcionar como oxidante e ácido de Lewis. A utilização de um aditivo foi também crucial para a eficiência desta reação, tendo os melhores resultados sido obtidos com AgSbF_6 . Assim, foi possível sintetizar diversos azaindoles com rendimentos bons a excelentes, utilizando o sistema $[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2/\text{Ag}_2\text{CO}_3/\text{AgSbF}_6$ em 1,2-dicloroetano/tolueno a 90°C [29].

Y. Kim e S. Hong 2015

H. Ila et al 2016

Esquema 9 - Métodos de ativação C-H reportados para a síntese de azaindoles [29,30].

Esquema 10 – Síntese de azaindoles a partir de alcinos e aminopiridinas *N*-substituídas via catálise de Rh(III) [29].

Inspirados pelo trabalho pioneiro de Buchwald [34–36] para síntese de carbazoles via reação intramolecular de ativação C–H/acoplamento C–N por paládio(II), H. Ila e colaboradores reportaram uma via eficiente para a síntese de indoles multissubstituídos e seus análogos via reação de funcionalização-aminação C–H catalisada por paládio (Esquema 11) [30].

Esta reação apresenta elevada regioseletividade e boa tolerância a grupos funcionais, originando os compostos desejados com elevados rendimentos. Esta abordagem constitui um dos únicos exemplos em que uma ligação C–H arílica é ativada por um grupo diretor aminoarilo, que atua posteriormente como parceiro reacional no mesmo processo [30].

Dado o interesse em azaindoles e seus deriva-

dos, um método que permita o acesso a diferentes regioisômeros, evitando o uso de aminopiridinas halogenadas seria de grande utilidade. No seguimento do nosso trabalho prévio com amino-halopiridinas para a síntese de diversos derivados de azaindole via reação de Heck, foi proposta uma nova metodologia baseada em aminopiridinas não halogenadas. Esta reação permite o uso de aminopiridinas disponíveis comercialmente, que são posteriormente transformadas nos seus respectivos intermediários imina/enamina para síntese de azaindoles via reação de funcionalização C–H. Esta nova metodologia permitiu a síntese de diversos derivados de 4-azaindole e 6-azaindole com rendimentos moderados a bons (Esquema 12).

Esquema 11 – Síntese de 7-azaindoles via catálise de Pd(II) [30].

One-pot

Acoplamento cruzado C-N/Funcionalização C-H

Esquema 12 – Síntese de azaindoles via reação etapa-única de acoplamento cruzado e funcionalização C-H.

Perspetivas futuras

Para o futuro deste projeto, espera-se aumentar a versatilidade do método recorrendo à síntese de diversos alcenos. A utilização de outras aminopiridinas com grupos doadores e atratores também deve ser estudada, de modo a perceber qual a sua influência no rendimento da reação. Estas experiências irão ainda permitir estudar mais pormenorizadamente o mecanismo de reação envolvido na transformação.

Agradecimentos

Aos meus orientadores, Professor Artur Silva e Professora Maria Manuel Marques, por todo o apoio e contínuo entusiasmo que tanto me ajudaram e inspiraram nesta jornada. Um agradecimento especial aos meus companheiros de laboratório.

Referências

- [1] M. S. Estevão, L. C. Carvalho, D. Ribeiro, D. Couto, M. Freitas, A. Gomes, L. M. Ferreira, E. Fernandes, M. M. B. Marques, *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 4869–4878. DOI: 10.1016/j.ejmech.2010.07.059.
- [2] M. S. Estevão, L. C. R. Carvalho, M. Freitas, A. Gomes, A. Viegas, J. Manso, S. Erhardt, E. Fernandes, E. J. Cabrita, M. M. B. Marques, *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *54*, 823–833. DOI: 10.1016/j.ejmech.2012.06.040.
- [3] M. J. D. Pires, D. L. Poeira, M. M. B. Marques, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015*, 7197–7234. DOI: 10.1002/efoc.201500952.
- [4] J. Y. Mérour, F. Buron, K. Plé, P. Bonnet, S. Routier, *Molecules* **2014**, *19*, 19935–19979. DOI: 10.3390/molecules191219935.
- [5] M. J. D. Pires, D. L. Poeira, S. I. Purificação, M. M. B. Marques, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3250–3253. DOI: 10.1021/acs.orglett.6b01500.
- [6] D. F. Taber, P. K. Tirunahari, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 7195–7210. DOI: 10.1016/j.tet.2011.06.040.
- [7] H. Yang, P. Sun, Y. Zhu, H. Yan, L. Lu, D. Liu, G. Rong, J. Mao, *Catal. Commun.* **2013**, *38*, 21–25. DOI: 10.1016/j.catcom.2013.04.001.
- [8] N. Suzuki, S. Yasaki, A. Yasuhara, T. Sakamoto, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **2003**, *51*, 1170–1173. DOI: 10.1248/cpb.51.1170.
- [9] M. Inman, C. J. Moody, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 29–41. DOI: 10.1039/C2SC21185H.
- [10] F. G. Mann, A. F. Prior, T. J. Willcox, *J. Chem. Soc.* **1959**, 3830–3834. DOI: 10.1039/JR9590003830.
- [11] R. A. Abramovitch, K. A. H. Adams, *Can. J. Chem.* **1962**, *40*, 864–869. DOI: 10.1139/v62-131.
- [12] A. H. Kelly, J. Parrick, *J. Chem. Soc. C Org.* **1970**, 303–307. DOI: 10.1039/J3970000303.
- [13] Z. Zhang, Z. Yang, N. A. Meanwell, J. F. Kadow, T. Wang, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2345–2347. DOI: 10.1021/jo0111614.
- [14] F. Popowycz, J. Y. Mérour, B. Joseph, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 8689–8707. DOI: 10.1016/j.tet.2007.05.078.
- [15] L. Guandalini, E. Martini, F. Gualtieri, M. N. Romanelli, K. Varani, *Arkivoc* **2004**, 286–300. DOI: 10.3998/ark.5550190.0005.525.
- [16] J. J. Song, J. T. Reeves, F. Gallou, Z. Tan, N. K. Yee, C. H. Senanayake, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1120–1132. DOI: 10.1039/B607868K.
- [17] K. C. Nicolaou, P. G. Bulger, D. Sarlah, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4442–4489. DOI: 10.1002/anie.200500368.
- [18] C. C. J. Seechurn, M. O. Kitching, T. J. Colacot, V. Snieckus, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5062–5085. DOI: 10.1002/anie.201107017.
- [19] I. Nakamura, Y. Yamamoto, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2127–2198. DOI: 10.1021/cr020095i.
- [20] A. Santos, A. Mortinho, M. Marques, *Molecules* **2018**, *23*, 2673. DOI: 10.3390/molecules23102673.
- [21] M. Mori, K. Chiba, Y. Ban, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 1037–1040. DOI: 10.1016/S0040-4039(01)92822-9.
- [22] S. I. Purificação, M. J. D. Pires, R. Rippel, A. S. Santos, M. M. B. Marques, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5118–5121. DOI: 10.1021/acs.orglett.7b02403.
- [23] C. S. Hong, J. Y. Seo, E. K. Yum, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 4831–4833. DOI: 10.1016/j.tetlet.2007.05.062.
- [24] G. Qian, X. Hong, B. Liu, H. Mao, B. Xu, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5294–5297. DOI: 10.1021/ol502447w.
- [25] K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467–4470. DOI: 10.1016/S0040-4039(00)91094-3.
- [26] C. Koradin, W. Dohle, A. L. Rodriguez, B. Schmid, P. Knochel, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 1571–1587. DOI: 10.1016/S0040-4020(03)00073-5.
- [27] J. A. Dority, E. R. Bacon, G. Y. Leshner, V. Kumar, B. Singh, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6995–6998. DOI: 10.1021/jo00051a062.
- [28] F. Roudesly, J. Oble, G. Poli, *J. Mol. Catal. A Chem.* **2017**, *426*, 275–296. DOI: 10.1016/j.molcata.2016.06.020.
- [29] Y. Kim, S. Hong, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 11202–11205. DOI: 10.1039/C5CC03497C.
- [30] S. Yugandar, S. Konda, H. Ila, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 2035–2052. DOI: 10.1021/acs.joc.5b02902.
- [31] H. Wang, Y. Wang, C. Peng, J. Zhang, Q. Zhu, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13217–13219. DOI: 10.1021/ja1067993.
- [32] M. Lafrance, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16496–16497. DOI: 10.1021/ja067144j.
- [33] D. Zhao, W. Wang, S. Lian, F. Yang, J. Lan, J. You, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 1337–1340. DOI: 10.1002/chem.200802001.
- [34] B. J. Stokes, T. G. Driver, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 4071–4088. DOI: 10.1002/efoc.201100150.
- [35] H. Kim, S. Chang, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 2341–2351. DOI: 10.1021/acscatal.6b00293.
- [36] M. Zhang, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2243–2270. DOI: 10.1002/adsc.200900426.

>

Ana Sofia Santos

É mestre em Química Bioorgânica pela Universidade Nova de Lisboa. Atualmente é aluna do Programa Doutoral em Química Sustentável. A sua investigação está focada na síntese sustentável de compostos heterocíclicos, envolvendo reações catalisadas por metais e compostos contendo nitrogénio sob a

orientação da Professora M. Manuel B. Marques da FCT-UNL e do Professor Artur M. S. Silva da Universidade de Aveiro. Em 2018 foi-lhe atribuído o prémio de Melhor Dissertação de Mestrado em Química Orgânica pela SPQ. asb.santos@campus.fct.unl.pt ORCID.org/0000-0002-8852-0742