

# REAÇÕES EM CASCATA DE RADICAIS MEDIADAS POR ULTRASSOM: SÍNTESE RÁPIDA DE INDOLINAS FUNCIONALIZADAS A PARTIR DE 2 - (((N-ARIL) AMINO) METIL) ACRILATOS

**Caroline Souza Santos**

**Milene M. Hornik**

**Leandro H. Andrade**

Universidade de São Paulo

ss.carolsouza@usp.br

## Objetivos

Nos últimos anos, o uso de ondas ultrassônicas para síntese orgânica vem se tornando mais freqüente e alinhado aos objetivos da química verde.<sup>1,2</sup> Alias, o ultrassom já proporcionou a otimização da produção de compostos heterociclos bioativos que apresentam interesse farmacêutico.<sup>3</sup>

No entanto, o uso de ultrassom para a geração de radicais para produção de heterociclos ainda é um tópico de pesquisa pouco explorado.

Um núcleo de interesse é a indolina, conhecida pelas suas vantagens biológicas.<sup>4</sup> Dessa forma, este trabalho visa a construção de uma rota sintética, rápida e verde, promovida por ondas ultrassônicas para a construção de indolinas, além de explorar os efeitos do ultrassom na rota sintética escolhida.

## Métodos e Procedimentos

Primeiro, foi necessário a síntese dos 2-(((N-aril)amino)metil)acrilatos, que são os substratos utilizados para a formação das indolinas em ultrassom. Portanto,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  foi adicionado a uma solução da anilina apropriada em DMF. A mistura foi resfriada a 0°C e adicionou-se 2-(bromometil)acrilato de metila. A mistura foi agitada durante 3h à temperatura ambiente. Então, o produto foi extraído e purificado.

Em seguida, com esses produtos purificados, foi feita uma solução em DCM e trietilamina foi adicionada. Em seguida, a mistura foi resfriada a 0° C e cloreto de trimetilacetila foi adicionado gota a gota. A mistura reacional foi agitada durante 16h à temperatura ambiente. Então o produto foi extraído e purificado.

Com os substratos prontos, partiu-se para a síntese das indolinas. Um frasco de vidro foi preenchido com formamida, 2 - (((N-aril) amino) metil) acrilato e ácido sulfúrico 98%. A esta mistura foi adicionada uma solução aquosa de  $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  e peróxido de hidrogênio. A mistura reacional foi irradiada por 60s por uma sonda ultrassônica. A mistura foi sonicada continuamente ou em modo pulsado (sonda ON / OFF 1 s) por 60 s.

Ao término da reação, foi adicionado  $\text{NaHCO}_3$ . Uma amostra da reação foi transferida para um balão de fundo redondo e a formamida foi removida por destilação sob vácuo. O material bruto foi purificado.

## Resultados

A metodologia escolhida para a formação de indolinas envolve reações radiculares em cadeia. Nesse sentido, foi aplicado o processo sono-Fenton. As ondas ultrassônicas, com o reagente de Fenton geram o radical hidroxila.<sup>5,6</sup> Em sequência há o ataque desse radical à formamida, gerando o radical carbomoila. Então, o radical carbomoila irá adicionar-se e

ciclar os diferentes acrilatos utilizados como substratos, como representado na Figura 1.

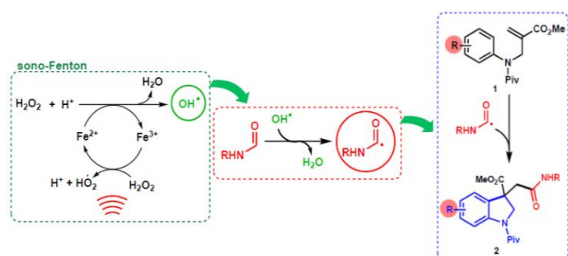


Imagem 1: Esquema da construção das indolinas via ultrassom

Inicialmente, foi feita uma investigação da relevância de cada reagente para a reação. Com os resultados expostos na Imagem 2, verifica-se que a melhor conversão para a respectiva indolina **2a** ocorre com todos os reagentes combinados

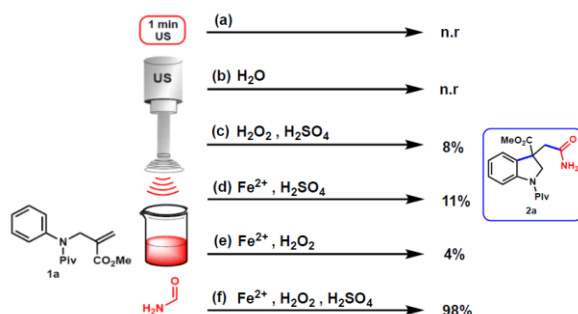


Imagem 2: Diferentes condições exploradas para a obtenção de indolinas

A reação também foi feita sem irradiação ultrassônica (representado na Imagem 3), para afirmar a relevância do efeito do ultrassom, sob agitação magnética, de 1500 rpm, por 60 s e não houve reação.



Imagem 3: Reação realizada sem a irradiação de ultrassom

Então, foram avaliadas as melhores configurações para amplitude e tempo de

reação, além de explorar os modos de irradiação contínua ou pulsada. Dessa forma, a melhor condição observada para a formação de indolinas foi de 60% de amplitude, com tempo de reação de 1 min, no modo pulsado (pulse ON:OFF = 1s:1s).

Nessas condições, diversas indolinas foram sintetizadas, com conversão superior à 99%.

## Conclusões

Em conclusão, uma metodologia simples e fácil de implementar para a síntese de indolinas via reações radiculares em cascata sob irradiação de ultrassom foi desenvolvida. Quando a reação foi realizada sem irradiação ultrassônica, sob agitação magnética, não foi observada a formação de indolina. Por outro lado, a irradiação ultrassônica foi essencial para permitir a rápida regeneração do catalisador Fe (II), melhorando a geração de radicais carbamóila e conseqüentemente a produção de indolina. O uso do processo sono-Fenton na presença de formamidas e 2 - (((N-aril) amino) metil) acrilatos proporcionou uma ampla gama de indolinas funcionalizadas em altos rendimentos.

## Referências Bibliográficas

- 1 P. Cintas, J.-L. Luche, The sonochemical approach, *Green Chem.* 1 (1999) 115–125.
- 2 G. Chatel, R. S. Varma, Ultrasound and microwave irradiation: contributions of alternative physicochemical activation methods to green chemistry, *Green Chem.* 21 (2019) 643–650.
- 3 M. Draye, G. Chatel, R. Duwald, Ultrasound for Drug Synthesis: A Green Approach, *Pharmaceuticals*, 13 (2020) 23.
- 4 P. M. Dewick, *Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach*, Wiley, 2009, pp. 366–378.
- 5 G. Harichandran, S. Prasad, SonoFenton degradation of an azo dye, Direct Red, *Ultrason. Sonochem.* 29 (2016) 178–185.
- 6 N. N. Mahamuni, Y. G. Adewuyi, Advanced oxidation processes (AOPs) involving ultrasound for waste water treatment: A review with emphasis on cost estimation, *Ultrason. Sonochem.* 17 (6) (2010) 990–1003.