SÍNTESE DE POTENCIAIS INIBIDORES DO TRANSPORTADOR ABCG2 VIA METODOLOGIAS SUSTENTÁVEIS

Patricia Liebl, Dr. Marcos Roberto Scheide Neto, Prof. Dr. Samuel Rodrigues Mendes

INTRODUÇÃO

Os compostos heterocíclicos, especialmente os nitrogenados, são fundamentais para os processos biológicos da natureza e atuam como pilares da química moderna no desenvolvimento de fármacos, materiais e defensivos agrícolas. Dentre eles, as imidazo[1,2a]piridinas destacam-se por suas aplicações farmacêuticas, presentes em medicamentos como o Zolpidem. [1]

Atualmente, as vias tradicionais para a síntese de imidazo-heterociclos costumam exigir condições drásticas, catalisadores metálicos e substratos pré-funcionalizados.[2] Para contornar esses problemas, a eletrossíntese orgânica surge como uma alternativa sustentável, eficiente e livre de oxidantes externos tóxicos.[3] Contudo, mesmo as rotas eletrossintéticas recentes para a construção de imidazo[1,2a]piridinas ainda dependem majoritariamente de reagentes pré-funcionalizados e estão comumente atreladas a rotas tradicionais de síntese desses compostos.[4]

Neste contexto, este projeto visou desenvolver uma nova metodologia eletrossintética *one-pot* para a síntese de imidazo[1,2a]piridinas a partir de 2-aminopiridinas e alcinos, empregando eletrodos de sacrifício para promover a ciclização e obtenção dos compostos alvo com potenciais atividades biológicas e inibitórias do transportador ABCG2 o qual desempenha papel de expulsar quimioterápicos das células e sua inibição garante uma menor dose de quimioterápicos e uma alternativa efetiva ao combate a tumores.[5]

DESENVOLVIMENTO

Este trabalho tem como objetivos a síntese de derivados de imidazo[1,2a]piridinas através de uma abordagem eletrossintética mais eficiente e de maneira ambientalmente mais adequada frente os métodos já reportados. Diante do exposto a Figura 1(Anexo) ilustra a metodologia utilizada, onde, de maneira sucinta os materiais de partida como a 2-amino-piridina e fenilacetileno são adicionados ao eletroreator munido de agitação magnética. Ao reator também são adicionados 5 mL de solvente para solubilização e homogeneização dos matérias de partida bem como um eletrólito para melhor condução da corrente elétrica. A esse sistema, dois eletrodos ao reator são acoplados: eletrodo sacrificial de prata como ânodo e, eletrodo de carbono como cátodo. O sistema é então eletrolisado sob temperatura ambiente e corrente constante de 5 mA durante o progresso da reação. Após a finalização da reação, procedimentos de extração e purificação podem ter sido utilizados e por fim caracterização dos compostos alvo foi realizada.

Esta metodologia simples e de fácil execução experimental e evita a necessidade de condições drásticas como temperaturas de refluxo, manipulação de intermediários reativos e pré-funcionalização dos substratos que podem ser encontrados comumente nas rotas sintéticas para obtenção desses produtos.

RESULTADOS

A catálise de prata tem atraído bastante atenção da comunidade científica ao longo das décadas como uma poderosa ferramenta na construção de compostos heterocíclicos nitrogenados,[6] e em especial na síntese de imidazo[1,2-a]piridinas e aliado ao fato da renascença da eletrossíntese orgânica como ferramenta sintética eficaz e ambientalmente adequada e seletiva, pois, utiliza elétrons como reagentes redox o que evita o uso de auxiliares redox em quantidades equimolares. Diante desse breve exposto, os resultados obtidos foram compilados na Figura 1 (anexo) e serão discutidos em sequência.

Inicialmente, as condições reacionais impostas não resultaram no produto desejado **3a** (entrada 1), então elevou-se a temperatura do sistema para setenta graus celsius e também não foi obtido o produto correspondente, somente a degradação dos materiais de partida (entrada 2).
Em seguida, para entender melhor o perfil redox de cada reagente duas reações na ausência de ambos os materiais de partidas foram executadas (entrada 3 e 4). Na entrada 4 quando a ausência do composto 2-aminopiridina (**1a**) um sólido insolúvel precipitou durante o curso da reação e sua formação já era notada logo após os primeiros minutos reacionais. Devido a sua característica insolúvel em solventes orgânicos, foi realizado uma caracterização por espectroscopia na região do infravermelho médio (Figura 2) onde foi possível observar as bandas características do fenil acetileto de prata **2aa** e os resultados estão de acordo com a literatura confirmando a sua formação em 35% de rendimento. Aiwen Lei e colaboradores, em seu estudo, propõem a formação de acetileto de prata como intermediário chave para o obtenção de imidazo[1,2-a]piridinas através de um acoplamento cruzado oxidativo.[7] Nossos esforços até o momento foram aplicados para tentativa de formação e solubilização desse intermediário formado **2aa** para posterior uso *in situ*, porém, nenhuma das alternativas testadas (entradas 5-11) foram eficazes na síntese do produto alvo **3a**.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este trabalho de iniciação científica em química orgânica buscou desenvolver uma metodologia para obtenção de uma importante classe de derivados de imidazo[1,2a]piridinas com grande potencial farmacológico e inibitório do transportador ABCG2 empregando uma metodologia ambientalmente adequada por meio da eletrossíntese orgânica. Entretanto, diversos testes foram realizados e todos foram ineficazes para a síntese do produto alvo **3a**. Entretanto, apesar do insucesso na obtenção do núcleo imidazo[1,2a]piridina foi possível sintetizar e caracterizar o fenil acetileto de prata (**2aa**) em 35% de rendimento. Ainda é necessário investigar a reatividade desses organometálicos de prata, pois, podem ser utilizados de maneira mais ampla em síntese e não apenas focado na síntese de imidazo-heteroarenos mas requer otimizações e esforços futuros em novos sistemas, solventes, eletrólitos e parâmetros de eletrólise para explorar ao máximo a reatividade desse intermediário e assim obter os compostos bioativos necessários.

Palavras-chave: eletrossíntese orgânica; imidazo[1,2a]piridinas, compostos heterocíclicos; síntese orgânica; inibidores ABCG2.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CABRELE, C.; REISER, O. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 81, n. 21, p. 10109-10125, 2016.

FEDOROV, A. Yu. **Russian Chemical Reviews**, v. 93, p. RCR5125, 2024.

MODERN Heterocyclic Chemistry. Editor: Julio Alvarez-Builla, Juan Jose Vaquero, José Barluenga. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH, 2011. DOI: 10.1002/9783527637737

MOHANA, S.; SHASHIKANT, R.; PATIL, M. Recent Synthetic Scenario on Imidazo[1,2-a]Pyridines. **Research on Chemical Intermediates**, v. 42, n. 4, p. 2749–2790, 2016.

2. BAGDI, A. K.; SANTRA, S.; MONIR, K.; HAJRA, A. **Chemical Communications**, v. 51, n. 7, p. 1555-1575, 2015.

FRANCKE, R.; LITTLE, D. **ChemElectroChem**, v. 6, n. 17, p. 4373-4382, 2019.

3. POLLOK, D.; WALDVOGEL, S. R. **Chemical Science**, v. 11, n. 45, p. 12386-12400, 2020.

MINTEER, S. D.; BARAN, P. **Accounts of Chemical Research**, v. 53, n. 3, p. 545-546, 2020.

4. PANDA, J. *et al.* **ChemistrySelect**, v. 7, n. 14, p. e202103987, 2022.

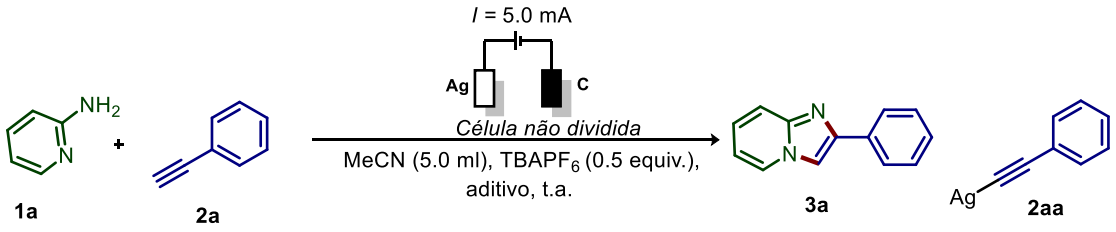
REEN, Gagandeep Kour; KUMAR, Ashok; SHARMA, Pratibha. **Beilstein Journal of Organic Chemistry**, v. 15, p. 1612–1704, 2019.

5. LI, Hui *et al.* Imidazo[1,2 a]Pyridine Derivatives as Novel Dual-Target Inhibitors of ABCB1 and ABCG2 for Reversing Multidrug Resistance. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 66, n. 4, p. 2804–2831, 23 fev. 2023.

6. NEETHA, M.; ANEEJA, T.; AFSINA, C. M. A.; ANILKUMAR, G. **ChemCatChem**, v. 12, n. 21, p. 5330-5345, 2020.

7. HE, Chuan *et al.* **Chemical Communications**, v. 48, n. 89, p. 11073-11075, 2012.

ANEXOS



Entrada	Variação das condições Reacionais	Rendimento (%)[b]
1	Nenhuma[a]	N.R.[c]
2	70°C invés de temperatura ambiente	N.R.[d]
3	sem **2a**	N.R.[e]
4	sem **1a**	35[f]
5	aditivo: LiCl (1.0 equiv.); MeCN/DMSO (3:2)	N.R.
6	aditivo: $P(Ph)_3$ (1.0 equiv.)	N.R.
7	1,4-dioxane em 110°C invés de MeCN em t.a.	N.R.[g]
8	MeOH em 60°C invés de MeCN em t.a.	N.R.[h]
9	MeOH em 60°C e $P(Ph)_3$ instead MeCN em t.a.	N.R.[i]
10	TBAI em 60°C invés de $TBAPF_6$ em t.a.	N.R[j]
11	I = 6mA, DMSO, KI invés de $TBAPF_6$ e MeCN e I=5 mA	N.R[k]

[a]Condição Padrão: Eletrodos de Prata e Carbono; **1a** (0.1 mmol); **2a** (0.2 mmol); $^nBu_4NPF_6$ (0.05 mmol); MeCN (5.0 mL); t.a.; 60 min em célula não dividida. [b]Rendimentos isolados. N.R. = Sem reação. [C]Precipitado branco. [d]solução amarelada. [e]solução marrom. [f]sólido branco é o composto **2aa.**[g]Formação ráida de solução marrom e TLC não mostra nenhum produto. [h] depois de 2 min solução túrbida e TLC não mostra formação de produtos mesmo após 1h e adição de mais 4 equiv. do **1a.** [i] **1a** (0.25mmol) and 0.8 equiv. $P(Ph)_3$. [j] TBAI (0.2 equiv.) **1a** (0.25 mmol). [k] C(+) | Pt (-), KI (0.6 equiv.) - sem material de partida ou produto.

Figura 1. *Condições Reacionais.*

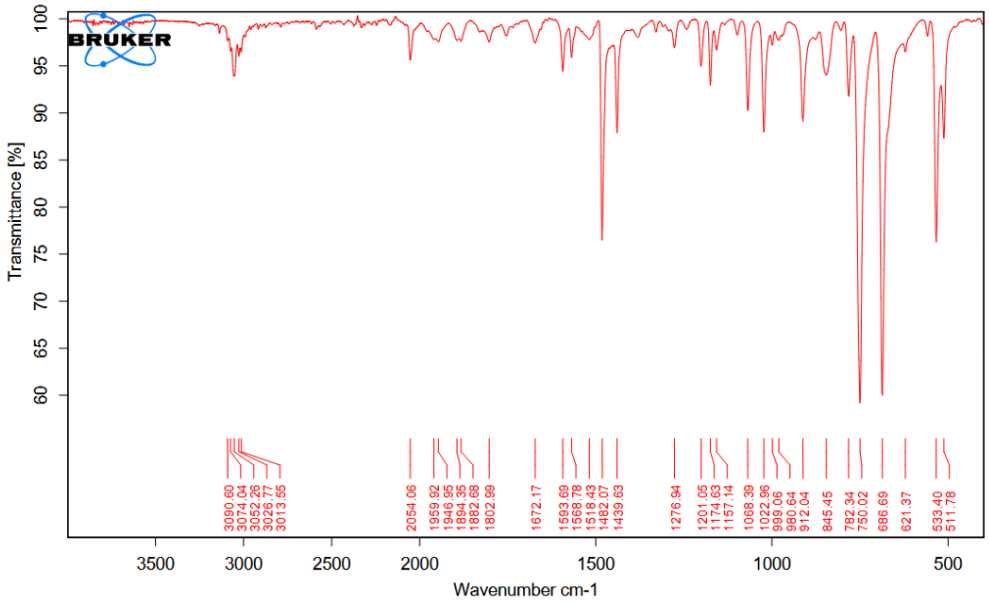


Figura 2. *Espectro de IV do composto* ***2aa****.*