

MÉTODOS SINTÉTICOS PARA PREPARAÇÃO DE 2,2'-BIPYRIDINAS SUBSTITUÍDAS

Claudio Luis Donnici*, Ione Maria Ferreira de Oliveira, Eliane Sílvia Codo Temba e Maurício Costa Rogério de Castro
Departamento de Química, Instituto de Ciências Exatas, Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Antonio Carlos, 6627, 31270-901 Belo Horizonte - MG

Recebido em 13/7/01; aceito em 28/10/01

SYNTHETIC METHODS FOR PREPARATION OF SUBSTITUTED 2,2'-BIPYRIDINES. The 2,2'-bipyridine has been entitled as the most widely used ligand. Nowadays there is a large variety of known molecules comprising at least two 2,2'-bipyridine units and the number of applications in many areas such as catalysis, new materials, optoelectronics and electrochemistry have increased very much in the past decades. Nevertheless, there is no article that gives an overview of the main synthetic methods for obtaining the substituted 2,2'-bipyridines, generally non available. This article presents a synthetic discussion about the three different methods (coupling reaction, ciclo-functionalization and functionalization of the heteroaromatic rings of 2,2'-bipyridine) for preparing these heterocyclic compounds and also provides a practical and fundamental guide, for obtaining more than eighty different symmetric and unsymmetrical substituted 2,2'-bipyridines, shown in a table with the corresponding references.

Keywords: 2,2'-bipyridines; synthesis; coupling; functionalization.

INTRODUÇÃO

As bipyridinas, ou dipiridinas, são dímeros da piridina que podem ser obtidos como seis isômeros diferentes (Figura 1): 2,2'-bipiridina (**1**), 2,3'-bipiridina (**1a**), 3,3'-bipiridina (**1b**), 2,4'-bipiridina (**1c**), 4,4'-bipiridina (**1d**) e a 3,4'-bipiridina (**1e**)¹. Estes dímeros são sólidos cristalinos, com exceção de **1b** que é líquido, e são obtidos, em geral, a partir da dimerização da piridina. Apenas o isômero **1a** pode ser obtido de fonte natural, a fermentação de folhas de tabaco^{1a}. As bipyridinas são, também, pouco polares e insolúveis em água e, devido aos pares de elétrons não-ligantes dos átomos de nitrogênio nos anéis heteroaromáticos, têm sido muito usadas como ligantes para formação de complexos com as mais variadas aplicações².

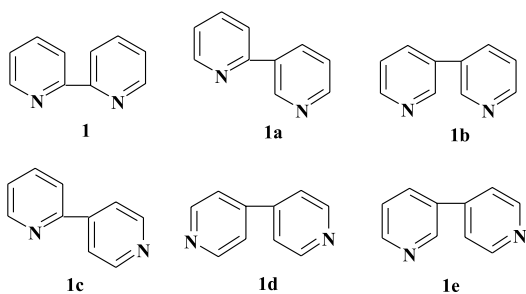


Figura 1. Estruturas dos isômeros da bipyridina

A 2,2'-bipiridina (**1**), com um maior poder quelante, é certamente o mais estudado destes isômeros e um dos ligantes conhecidos mais investigados e utilizados, como se pode verificar pelas quase cinco mil citações encontradas em consulta a banco de dados disponível pela *Internet*³ e em extenso artigo de revisão publicado recentemente, justamente titulando a bipyridina como o ligante mais usado⁴. Neste artigo, Hosseini, Katz e Kaes apresentam uma vasta revisão sobre a diversidade de moléculas com ao menos duas unida-

des 2,2'-bipiridínicas sintetizadas e suas correspondentes propriedades e aplicações descritas que vão desde propriedades catalíticas, eletroquímicas, luminescentes e condutoras de eletricidade, estocagem de energia solar, foto- e opto-eletrônica até estudos de interação com o DNA, reconhecimento molecular quiral e outras aplicações tecnológicas. Cabe ressaltar ainda que o interesse em 2,2'-bipiridinas e seus complexos metálicos tem aumentado muito pelo fato de que tais compostos têm apresentado, como já relatado, interação com o DNA e atividade anti-tumoral³. Apesar do citado artigo de Hosseini e col.⁴ reportar mais de quatrocentas estruturas bipyridínicas, complexas e até poliméricas não se tem na literatura uma visão sintética mais aplicada e objetiva sobre a obtenção de 2,2'-bipiridinas substituídas. Estes compostos, geralmente, não são comerciais e são o insumo fundamental para muitos pesquisadores nas áreas de química inorgânica e outras, além de reagente de partida para a obtenção de quaisquer outros derivados bipyridínicos.

O presente artigo mostra os principais métodos sintéticos para obtenção de 2,2'-bipiridinas substituídas, visando fornecer um guia fundamental sobre a síntese destes compostos bicíclicos heteroaromáticos nitrogenados de tão grande interesse.

MÉTODOS SINTÉTICOS PARA OBTENÇÃO DE 2,2'-BIPYRIDINAS

De fato, o grande interesse na aplicabilidade das 2,2'-bipiridinas substituídas diversas tem levado muitos pesquisadores a investigarem novas e melhores rotas sintéticas para a sua preparação. A síntese de 2,2'-bipiridinas substituídas pode ser efetuada a partir de três rotas principais descritas através das análises retrossintéticas descritas na Figura 2: *i*) por reações de acoplamento das piridinas correspondentes; *ii*) por reações de ciclização de precursores 1,5- ou a,e-dicarbonílicos apropriados; *iii*) por funcionalização através de reações de substituição eletrofílicas ou nucleofílicas do anel da 2,2'-bipiridina (**1**).

Obtenção de 2,2'-bipiridinas por reações de acoplamento

O método clássico para a obtenção de bipyridinas é através de reações de acoplamento das piridinas correspondentes. A primeira síntese

*e-mail: cdonnici@dedalus.lcc.ufmg.br

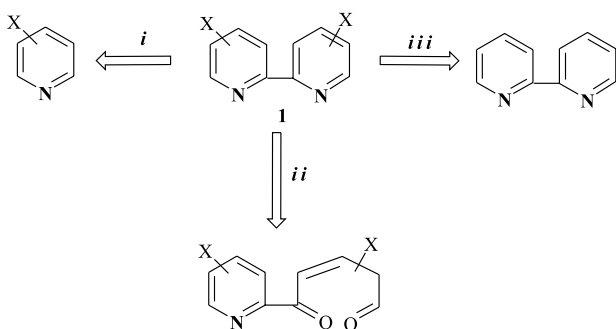
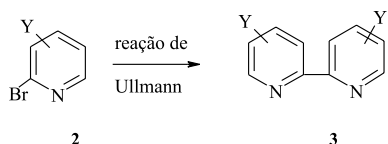


Figura 2. Análises retrossintéticas para obtenção de 2,2'-bipiridinas substituídas

se da 2,2'-bipiridina (**1**) foi descrita por F. Blau⁵ a partir da decomposição por aquecimento do sal de cobre do ácido nicotínico. Contudo, os métodos gerais descritos na literatura para a obtenção da 2,2'-bipiridina (**1**), usam a reação de Chichibabin⁶ modificada: a preparação da bipiridina a partir da reação da piridina com sódio metálico, ou amideto de sódio em amônia líquida. Contudo, estes métodos não são seletivos e mesmo as outras bipiridinas isoméricas **1a**, **1b** e **1d** (Figura 1) podem ser obtidas, além da própria 2-amino-piridina, produto usual esperado neste tipo de reação¹. O melhor rendimento (43 %) para a obtenção de **1**, só é alcançado partindo-se da reação de acoplamento de piridina-N-óxido com cloreto de amônio e sódio em amônia⁷.

A metodologia de acoplamento de piridinas para a obtenção de 2,2'-bipiridinas simétricas foi melhorada pela utilização da reação de Ullmann⁸, o acoplamento de derivados halogenados aromáticos por tratamento com cobre à alta temperatura. Assim, **1** pode ser obtida, em 60 % de rendimento, a partir da 2-bromo-piridina⁹, ou em rendimentos ainda melhores através de uma mistura de cloreto de sódio e cobre metálico, na proporção de 1,5:1.

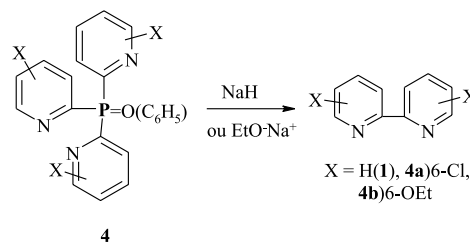
O método de Ullmann possibilitou também a preparação de diversas 2,2'-bipiridinas substituídas **2**, em bom rendimento, a partir da reação de bromo-piridinas correspondentes¹⁰⁻¹² **3** (Esquema 1). As outras halo-piridinas, bem como a substituição de cobre por sódio mostraram-se menos eficientes. Entretanto, vale ressaltar a obtenção da 2,2'-bipiridina (**1**) a partir da reação de piridina com cloreto férrico¹³ e a utilização de brometo férrico e bromo com luz para dimerização de piridina substituída¹³. O uso de cloreto férrico e de níquel de Raney¹⁴, bem como de catalisador de níquel e alumínio¹⁴ e iodo^{11,16} são métodos que usam de desidrogenação catalítica. Também foram relatadas, mais recentemente, modificações na desidrogenação catalítica com o uso de paládio¹⁷; contudo, no geral, as variações deste método precisam de longos tempos de reação e levam a baixos rendimentos. Os estudos de Sasse e colaboradores¹⁴ merecem destaque pois, prepararam vários derivados bipiridínicos simétricos **3** por dimerização das picolinas, colidinas, fenil-piridinas e outras piridinas substituídas correspondentes.



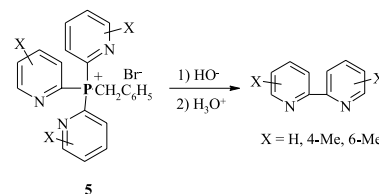
Y = a) 5-Br, b) 5-Cl, c) 5-NO₂¹⁰
 Y = d) 3-Me, e) 4-Me, f) 5-Me^{10,14}
 Y = g) 6-Me^{11,14}, h) 4-Et^{12,14}, i) 4-C₆H₅¹²
 Y = j) 3,5-(OEt)₂-6-Br¹³
 Y = l) 5-Et, m) 5-CO₂H, o) 5-COC₆H₅¹⁴

Esquema 1

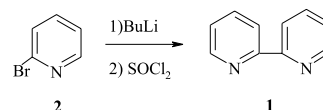
Newkome e Hager¹⁸ haviam relatado em 1978 que derivados fosfinóxidos do tipo **4** formados a partir da litição de halo-piridinas seguida de fosforilação e oxidação levam, por decomposição térmica, aos derivados bipiridínicos correspondentes (Esquema 2). De fato, Oae, Uchida e Kozawa¹⁹ reportaram posteriormente, em 1989, um acoplamento análogo com sal de fosfônio **5** como agente de acoplamento (Esquema 3). Em 1995, Oae e colaboradores²⁰ desenvolveram uma metodologia mais satisfatória para a formação de 2,2'-bipiridina (**1**) através de acoplamento de piridina. Utilizando cloreto de tionila como agente de acoplamento, os autores observaram que os sais de lítio formados pela litição de α -bromopiridina (**2**) e a reação com cloreto de tionila conduzem à formação de **1**, em 55 % de rendimento (Esquema 4). O acoplamento também ocorre com tricloreto de fósforo (50 %) e oxiclureto de fósforo (51 %).



Esquema 2

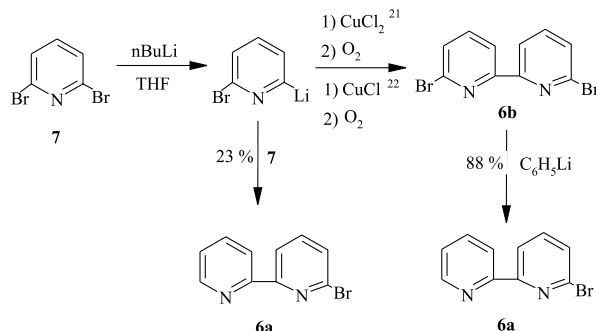


Esquema 3



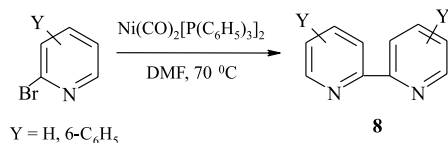
Esquema 4

Apesar do uso moderno e amplo de compostos organometálicos em síntese orgânica, há poucos relatos específicos para a síntese de 2,2'-bipiridinas com o uso destes. Holm, Wagner e Parks²¹ e Garber e Rillema²² descreveram a obtenção de 6-bromo-2,2'-bipiridina (**6a**) e de 6,6'-dibromo-2,2'-bipiridina (**6b**) a partir da litição de 2,6-dibromo-piridina (**7**) na presença de sais de cobre (II) e (I), respectivamente, (Esquema 5) o que sugere a formação de um intermediário tipo organocuprato.



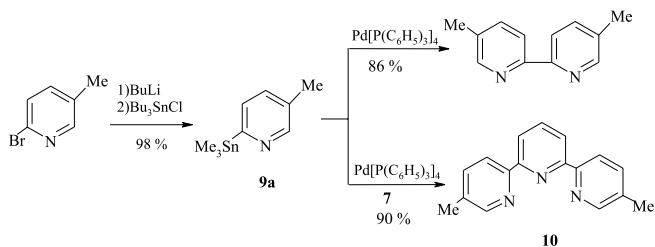
Esquema 5

Em 1999, Leadbeater e Resouly²³ relataram o acoplamento de halo-piridinas substituídas às correspondentes bipyridinas **8**, em rendimentos de cerca de 70 %, pelo uso catalítico de biscarbonil-bistetrafenilfosfina de níquel zero em dimetilformamida a 70 °C (Esquema 6).

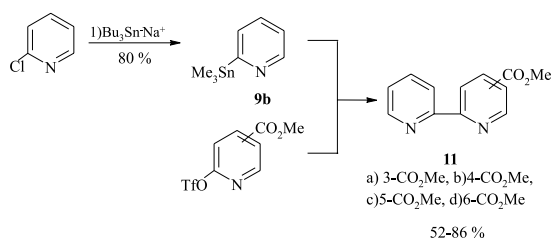


Esquema 6

Schubert e colaboradores^{24a} descreveram, recentemente, a obtenção de 2,2'-bipyridinas em bons rendimentos, utilizando compostos organometálicos de estanho **9a**, formados a partir da transmetalização (THF, a -78 °C) da lítio-piridina correspondente com cloreto de tributil-estanho e a utilização de catalisadores de paládio (Esquema 7a). A obtenção da terpiridina funcionalizada **10**, em excelente rendimento, foi relatada pela reação do composto organoestanho derivado formado com 2,6-dibromo-piridina **7**. Panetta e col.^{24b} descreveram a formação de derivados organometálicos piridínicos de estanho **9b** para a obtenção de derivados 2,2'-bipyridínicos carbometóxi substituídos diversos **11a-d** e outros derivados (Esquema 7b).



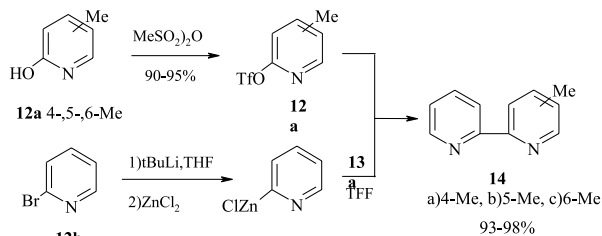
Esquema 7a



Esquema 7b

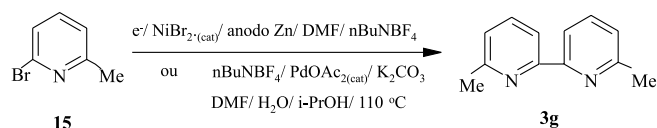
Mesmo com este exemplo, observa-se que a metodologia moderna de acoplamento através de compostos organometálicos para síntese de 2,2'-bipyridinas simétricas ainda é pouco utilizada.

Fraser e colaboradores²⁵, em 1998, elaboraram uma eficiente estratégia para síntese de 2,2'-bipyridinas não-simétricas metílicas por acoplamento cruzado. Nesta nova metodologia primeiramente transforma-se a α -hidróxi-piridina substituída **12a** no triflato correspondente **12**, o qual é, então, submetido à reação com o organozinco formado de 2-bromo-piridina (**12b**), na presença catalítica de bis-dibenzilidenoacetona **13** e trifenilfosfina (TFF), obtendo-se a metil-2,2'-bipyridina não-simétrica correspondente **14**, em bons rendimentos (Esquema 8).



Esquema 8

Navarro e col.²⁶ também relataram, em 2000, a preparação de 6,6-dimetil-2,2'-bipyridina (**3g**) pelo acoplamento de 2-bromo-picolina (**15**) através de método eletrossintético catalisado por sais de níquel e pela formação intermediária de complexo de bisbrometo-bipyridina de níquel (II) (rendimento de 76 %); ou por uso de acetato de paládio (74 %), em uma reação de Ullmann modificada. Neste ano, os mesmos autores estenderam a metodologia para a obtenção de 3,3'- (**3d**), 4,4'- (**3e**) e 5,5'-dimetil-2,2'-bipyridinas (**3f**)²⁷.

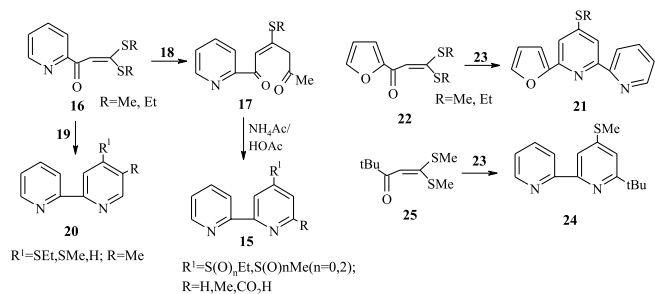


Esquema 9

Os exemplos acima demonstram que o método de acoplamento é satisfatório quando há disponibilidade da piridina substituída de partida, apesar de que geralmente não é um método muito prático, pelo baixo rendimento obtido, exceto com o uso dos métodos modernos de acoplamento com organometálicos, onde mesmo bipyridinas não-simétricas podem ser sintetizadas com bons rendimentos.

Obtenção de 2,2'-bipyridinas por reações de ciclo-funcionalização

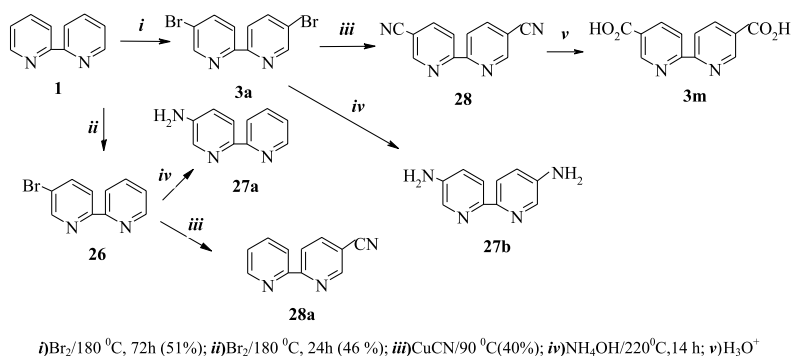
Os métodos clássicos para a obtenção de anéis piridínicos geralmente envolvem a ciclização de compostos 1,5-dicarbonílicos, ou derivados, com amônia; métodos de cicloadição e outros²⁸. Contudo, para a síntese de bipyridinas, estas metodologias específicas foram empregadas a partir de métodos adaptados; somente o estudo de Potts e Winslow^{29a}, de 1985, é destacável. Neste trabalho sintetizou-se a 2,2'-bipyridina não-simétrica 4,6-disubstituída **15** (R = Me, R¹ = SMe, SEt) e outros derivados por reações de oxidação e dessulfurização partindo-se do precursor 3,3-bis-(metil- ou etil-sulfanil)-1-(2-piridinil)-2-propen-1-ona (**16**) através da ciclização do intermediário 1,5- (ou α,ϵ -) dicarbonílico **17**, formado pela condensação com o enolato potássico da acetona **18**. A condensação do precursor **17** com o enolato do acetaldeído **19** gera bipyridinas não-simétricas 4,5-disubstituídas **20** e outros derivados por dessulfurização. Outros derivados heteroaromáticos do tipo **21**, também foram obtidos a partir da ciclo-funcionalização do precursor furânico **22**, com o enolato potássico da 2-acetil-piridina **23**. O derivado *tert*-butil-bipyridinil-substituído **24** também foi obtido a partir da reação do ceteno-tiocetal **25** com o enolato **23** (Esquema 10). Apesar da complexidade dos precursores usados, este método sintético apresenta bons rendimentos globais, cerca de 30 até 90 %, e permite a preparação de bipyridinas de padrão de substituição diferentes. Posteriormente, Potts e colaboradores^{29b} usaram esta metodologia para o desenho racional de 2,6-oligopiridinas.



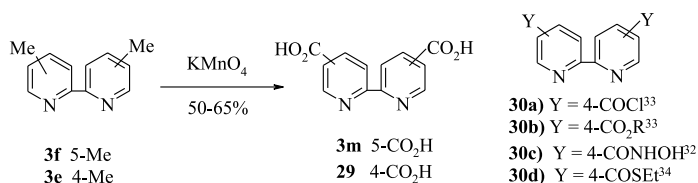
Esquema 10

Obtenção de 2,2'-bipiridinas substituídas por funcionalização da 2,2'-bipiridina

A reatividade e regioselectividade da 2,2'-bipiridina (**1**), apesar de não muito estudadas, são similares às da piridina²⁸, o que possibilita a obtenção análoga de derivados substituídos por reações de substituição eletrofílica ou nucleofílica aromáticas. A reação de substituição eletrofílica direta da bipiridina é tão difícil quanto a da piridina, devido à baixa densidade eletrônica do anel heteroaromático, com o efeito dirigente levando à obtenção de derivados 3- (ou β -) ou 3,3'-substituídos²⁸. Porém, a bromação da 2,2'-bipiridina (**1**) (à uma temperatura elevada, de 500 °C) como já observado nos trabalhos pioneiros de Burstall^{16,30} de 1934 a 1938, conduzia segundo os autores da época, à 6,6'-dibromo-2,2'-bipiridina e também à 6-bromo-2,2'-bipiridina (Esquema 11). Romero e Ziesel³¹, em 1995, refizeram estes estudos por dois métodos, um análogo ao de Burstall e um outro descarboxilativo, e comprovaram que a bromação de **1** leva na verdade aos derivados esperados 5-bromo-(ou β -) **3a** e 5,5'-dibromo-substituídos **26**. Burstall também descreveu, no mesmo trabalho citado³⁰, a obtenção dos correspondentes 5-amino- e 5,5'-diamino-derivados **27**, por reação com amideto de sódio. A partir destes derivados vários outros sistemas bipiridínicos podem ser obtidos⁴. Por exemplo, as nitrilas **28**, por reação com cianeto de cobre e os ácidos carboxílicos análogos **3m**, por hidrólise ácida destes (Esquema 11).



Esquema 11

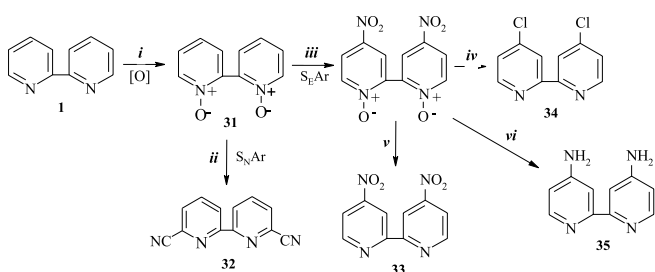


Esquema 12

Vários pesquisadores estudaram a síntese de outros derivados 2,2'-bipiridínicos, ressaltando-se o trabalho de Case⁹ que descreveu a obtenção de derivados carboxílicos bipiridínicos **3m** e **29** a partir da oxidação das dimetil-bipiridinas **3e** e **3f** correspondentes com permanganato de potássio, que é o reagente usual para este tipo de oxidação (Esquema 12). Donnici e col.³², em 1998, relataram o uso de dicromato de potássio em meio ácido para a obtenção de **29**, em melhores rendimentos (85%). Cabe lembrar que com a obtenção dos derivados bipiridínicos carboxílicos podem-se obter posteriormente diversos derivados carboxílicos **30**³²⁻³⁴. No artigo de Hosseini, Katz e Kaes⁴ pode-se verificar diversas outras derivatizações de bipiridinas carboxílicas. Outras reações de α -funcionalização de grupos alquílicos em bipiridinas serão discutidas posteriormente.

Em 1955, quando Haginiwa³⁵ preparou a N,N'-dióxido-2,2'-bipiridina (**31**), pela primeira vez, a partir da oxidação da 2,2'-bipiridina (**1**) com ácido peracético gerado "in situ" (Esquema 13) foi possível a preparação mais eficiente de derivados bipiridínicos 4,4'-e 2,2'-dissubstituídos. O derivado N,N'-dióxido **31** é bem mais reativo que a bipiridina apresentando efeito 4- (ou γ -) dirigente em reações eletrofílicas³⁸, e 2- (ou α -) dirigente em substituições nucleofílicas (Esquema 13). Por exemplo, a partir do N,N'-dióxido **31**, o derivado 6,6'-diciano-2,2'-bipiridina (**32**)³⁶ pode ser obtido facilmente, por reação de substituição nucleofílica específica, com cianeto de potássio e cloreto de benzofila ou por reação com cianofosfonato de etila³⁷. A 4,4'-dinitro-2,2'-bipiridina (**33**) pode ser obtida pela redução, com tricloreto de fósforo em clorofórmio anidro, do derivado correspondente N,N'-dióxido, que pode ser obtido, em 49% de rendimento, a partir de reação de substituição eletrofílica (nitração clássica da 2,2'-bipiridina (**1**)) conforme descrito pelo próprio Haginiwa³⁸; mais recentemente esta reação foi otimizada por Donnici e col.³² (75%), pelo uso de excesso de agente nitrante. A redução da correspondente N,N'-dióxido-bipiridina para a obtenção de **33**, primeiramente descrita por Case³⁸, com baixo rendimento (10%) em 1958, foi depois otimizada (rendimento de 93%) por Wenkert e Woodward³⁹, em 1983, pelo uso de excesso de tricloreto de fósforo e maior tempo reacional (Esquema 13); estes resultados foram confirmados recentemente por nosso grupo. A partir do deri-

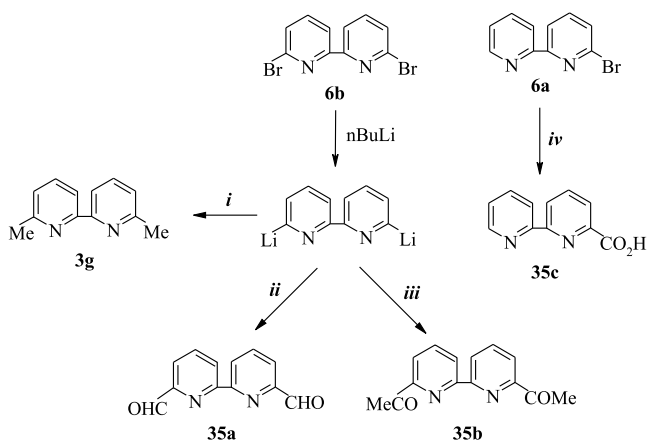
vado 4,4'-dinitrado **33**, pode-se preparar por redução a respectiva 4,4'-diamina **34** e obter-se também a 4,4'-dicloro-2,2'-bipiridina (**35**), por reação específica com cloreto de acetila⁴⁰ e tricloreto de fósforo⁴¹, respectivamente (Esquema 13).



i) MMPP (75%), MCPBA (80%), MeCO₂H (95%); ii) KCN/C₆H₅COCl (60%)/Et₃O₂POCN (85%); iii) HNO₃/H₂SO₄ (49-75%); iv) PCl₅/MeCOCl (68-96%); v) PCl₅ (93%); vi) NaBH₄/Pd-C (74%)

Esquema 13

A partir dos derivados bipiridínicos 6-monobromado **6a** e 6,6'-dibromado **6b** pode-se efetuar a litiação, com butil-lítio²¹, seguida de reação com derivados eletrofílicos diversos e preparar outros derivados como a 6,6'-dimetil-bipiridina **3g** e os compostos **35 a-c** (Esquema 14).



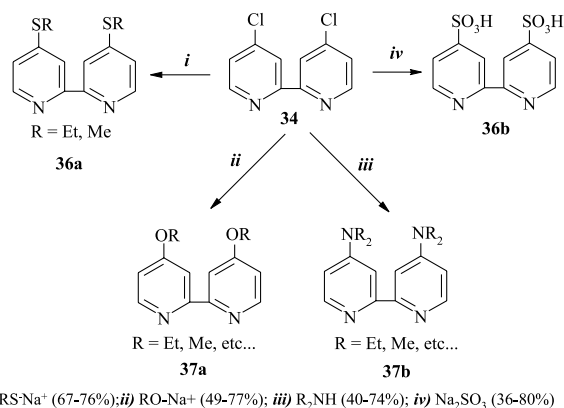
i) Me₂SO₄ (50%); ii) HCONMe₂ (48%); iii) MeCONMe₂ (59%); iv) nBuLi/CO₂ (50%)

Esquema 14

Pode-se ainda reagir os derivados bipiridínicos halogenados com nucleófilos, como investigado para a bipiridina diclorada **34**, para se conseguir a formação de diversos outros derivados como os compostos **36 a,b**⁴⁰ e **37 a,b**^{39,42} (Esquema 15). Em muitos casos, devido à baixa reatividade de anéis piridínicos frente à substituição nucleofílica, faz-se a reação com o derivado N,N'-dióxido-halossustituído e só então obtém-se a bipiridina substituída por reação de redução.

Os métodos descritos nos Esquemas 14 e 15 poderiam ser aplicados com as bipiridinas halogenadas **3a-b**, **4a** e **6a**, através dos quais obter-se-iam outros derivados bipiridínicos de interesse. Existem muitos exemplos da aplicação desta metodologia sintética para a obtenção de derivados bipiridínicos diversos em artigo já mencionado⁴.

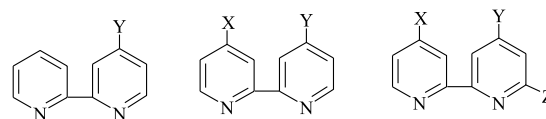
A síntese de derivados 2,2'-bipiridínicos não-simétricos é também de interesse mas, mesmo a obtenção de derivados 3-monossustituídos por reações de funcionalização eletrofílica da 2,2'-bipiridina não é muito comum, pois não se obtém seletividade com



i) RS⁻Na⁺ (67-76%); ii) RO⁻Na⁺ (49-77%); iii) R₂NH (40-74%); iv) Na₂SO₃ (36-80%)

Esquema 15

exceção do caso da 5-bromo-2,2'-bipiridina (**26**) já relatada. Todavia, a preparação de 2,2'-bipiridinas-4-monossustituídas pode ser conseguida satisfatoriamente a partir de reações de funcionalização, como as já descritas, com a N-óxido-2,2'-bipiridina (**38**) que pode ser preparada fácil e eficientemente pela oxidação seletiva de **1** ao mono-N-óxido correspondente, por ácido *meta*-cloro-perbenzóico (MCPBA)³⁹, ou monoperftalato de magnésio (MMPP)³² ou ácido perfluoracético gerado "in situ"⁴³. De fato, cabe destacar as primeiras preparações de derivados bipiridínicos não-simétricos⁴⁴ **38** por Jones e col., através da obtenção do derivado mono-N-óxido-2,2'-bipiridina correspondente, o que induz à maior reatividade e às posteriores mono-funcionalizações somente no anel heteroaromático oxidado. Os autores também determinaram espectrometricamente os valores de pKa das bipiridinas estudadas. Posteriormente, Wenkert e Woodward⁴² prepararam outros derivados bipiridínicos não-simétricos **39**. Antonini e col.^{45,46} também prepararam bipiridinas não-simétricas 6-ciano-substituídas **40** e os correspondentes derivados carbotoioamídicos **41 a-g** que são destacáveis por terem chamado muito a atenção pela atividade antitumoral através da inibição da síntese de DNA. A transformação de nitrila em carbotoioamida pode ser efetuada em condições menos complexas e em melhor rendimento, usando-se tioacetamida em meio ácido, como descrito por Donnici e col.³².

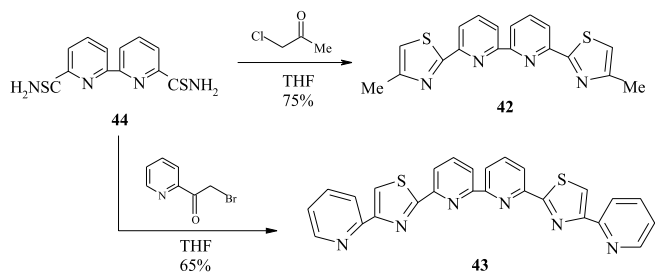


Y = a) NMe₂, b) NH₂, c) OEt, d) OMe, e) OBz, f) Cl, g) Br, h) CONH₂, i) NO₂, j) SBz

a) X = Cl, Y = NO₂; b) X = OMe, Y = NO₂

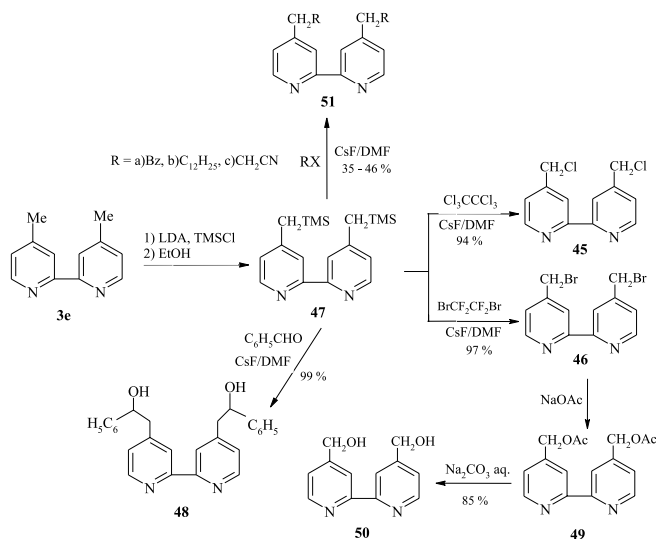
a) X = Y = H, Z = CSNH₂; b) X = H, Y = Cl, Z = CSNH₂; c) X = NO₂, Y = H, Z = CSNH₂; d) X = H, Y = OMe, Z = CSNH₂; e) X = Y = Me, Z = CSNH₂; f) X = Y = OMe, Z = CSNH₂; g) X = Y = Cl, Z = CSNH₂

É importante citar a síntese dos novos sistemas quelantes derivados de bipiridina do tipo 6,6'-bis-tiazolil-substituída **42** e o poli-heteroaromático **43** a partir da bis-carbotoioamida **44** descrita por Connor, Baxter e col.⁴⁷ é digna de nota (Esquema 16). Diversos outros sistemas poli-cíclicos e poli-heteroaromáticos já foram sintetizados e podem ser visualizados conjuntamente no já citado artigo de Hosseini e col.⁴.



Esquema 16

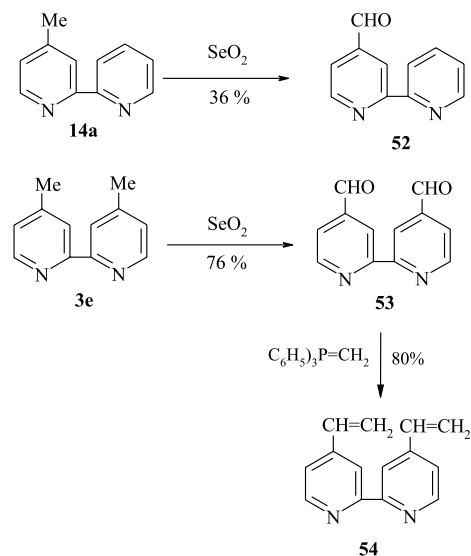
Derivados bipiridínicos α -metil-substituídos são também muito importantes e podem ser obtidos por diferentes métodos. A obtenção de derivados bis- α,α' -halometil ou mono- α -halo-2,2'-bipiridínicos por halogenação radicalar com N-halo-succinimida é descrita por vários autores^{24a,48-50} porém, os rendimentos são baixos (24-60%), a separação cromatográfica é difícil e há relatos sobre a irreprodutibilidade e a ineficiência deste método⁵¹. Porém, estes derivados α -halogenados bipiridínicos são de grande importância para funcionalização lateral e construção de muitos outros derivados de interesse⁴. Em 1997, Fraser e col.⁵² descreveram um novo método para obtenção de derivados α -halogenados bipiridínicos **45** e **46**, através da formação intermediária de derivados α -sililados **47** seguido da reação com espécies halogenadas eletrofílicas formadas na presença de fontes de fluoreto (fluoreto de célio em DMF ou fluoreto de tetrabutil amônio em THF) (Esquema 17). A adição eletrofílica também pode ser efetuada com outros reagentes, tais como benzaldeído e haletos de alquila levando, respectivamente, a outros derivados bipiridínicos **48** e **49**⁵² (Esquema 17). Em extensão do método⁵³ pode-se obter outros derivados α -substituídos **50** e **51**, novos "synthons" de grande aplicabilidade.



Esquema 17

É importante citar que o derivado 6,6'-bis-acetato análogo **50a** pode ser obtido pela reação de N,N'-dióxido-2,2'-bipiridina (**31**) com anidrido acético, sob refluxo e hidrólise⁵³. O derivado 6,6'-diidróxi-bipiridínicos **50** correspondente pode ser conseguido por dois métodos: oxidação seletiva de 6,6-dimetil-bipiridina (**3g**) com dióxido de selênio seguida de redução, ou por hidrólise de **49**. O método de oxi-

dação parcial de alquil-aromáticos com dióxido de selênio é uma alternativa interessante para α -funcionalização de alquil-bipiridinas^{54,55}. Por exemplo, pode-se obter seletivamente a 4-formil-2,2'-bipiridina (**52**) pela oxidação da 4-metil-2,2'-bipiridina (**14a**)⁵⁴ e a 4,4'-diformil-2,2'-bipiridina (**53**) pela oxidação da 4,4'-dimetil-2,2'-bipiridina (**3e**)⁵⁵ (Esquema 18). O uso sintético de **53** é evidenciado pela preparação da 4,4'-divinil-2,2'-bipiridina (**54**), por Ciana e col.⁵⁵, a partir de reação de Wittig com **53**, bem como a preparação do derivado não-simétrico 4-metil-4'-vinil-2,2'-bipiridina (**55**) que já tinha sido reportado anteriormente⁵⁶. Estes derivados carbonílicos e insaturados são de grande potencialidade sintética pois, a presença da carbonila ou da α -insaturação permite ampliar não só os tipos possíveis de funcionalizações como também o escopo das aplicações⁴.



Esquema 18

CONCLUSÕES GERAIS SOBRE SÍNTESE DE 2,2'-BIPIRIDINAS SUBSTITUÍDAS

Métodos através de acoplamento de piridinas

- 2,2'-bipiridinas simétricas dissustituídas nas posições 3,3'-, 4,4'-, 5,5'- e 6,6'- podem ser preparadas por métodos de acoplamento usuais desde que se disponha das piridinas funcionalizadas de partida. Apesar do baixo rendimento dos métodos clássicos de acoplamento, a utilização de compostos organometálicos viabiliza esta metodologia. Este campo de pesquisa é promissor para a obtenção de 2,2'-bipiridinas diversas.
- 2,2'-bipiridinas não-simétricas podem ser obtidas por acoplamento usando-se organometálicos.
- O método de acoplamento pode ser também particularmente usado, como única possibilidade de execução viável, para a formação de 2,2-bipiridinas-3,3'-dissustituídas, estericamente impedidas.

Reações de ciclo-funcionalização

A utilização de reações de ciclo-funcionalização, apesar dos altos rendimentos, torna-se restrita pela complexidade dos precursores da ciclização. Mas, para a formação de derivados 2,2'-bipiridínicos não-simétricos, particularmente substituídos, esta rota sintética pode ser a única viável.

Reações de funcionalização de 2,2'-bipiridina e derivados

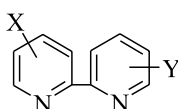
A funcionalização da 2,2'-bipiridina ou da N,N'-dióxido-2,2'-bipiridina correspondente torna-se via preferencial para síntese de 2,2'-bipiridinas 5,5'- e 4,4'-dissubstituídas respectivamente, por reações de substituição eletrofílica aromática usuais. Além do mais a 2,2'-bipiridina é reagente disponível e de baixo custo e as reações nas quais está envolvida também são geralmente comuns, de fácil execução e de bons rendimentos. O derivado N,N'-dióxido permite a execução de transformações de grupo funcional específicas, principalmente para a formação de derivados 6,6'- e 4,4'-dissubstituídos que aumentam o escopo e a aplicabilidade deste método. Cabe ressaltar também que a preparação do derivado mono-N-óxido-2,2'-bipiridina, por oxida-

ção seletiva, e a execução de reações subsequentes, podem levar à formação de derivados bipiridínicos não-simétricos.

Em geral, a formação de derivados 2,2'-bipiridínicos halogenados de diferentes padrões de substituição é importante pois, pode ser seguida por reações de substituições nucleofílicas aromáticas, ou por reações de substituição eletrofílicas aromáticas efetuadas por litiação (com reagente organo-lítio) seguida de adição de agentes eletrofílicos diversos podendo-se sintetizar muitos outros derivados 2,2'-bipiridínicos substituídos diferentes.

Finalmente, a Tabela 1 mostra de forma resumida, os métodos utilizados para a obtenção das 2,2'-bipiridinas substituídas já sintetizadas de grande importância sintética, com as respectivas referências que citam a sua preparação. Estes dados são fornecidos em or-

Tabela 1. Métodos de preparação de 2,2'-bipiridinas substituídas



No.	Substituintes	Ref.	No.	Substituintes	Ref.
1	X = Y = H ^a	5-13	27 ^a	X = H; Y = 5-NH ₂	30
3e	X = Y = 4-Me ^a	10,19,27	27b	X = Y = 5-NH ₂	30
3d	X = Y = 3-Me	10,24,27	28	X = Y = 5-CN	30
3f	X = Y = 5-Me	10,27	32	X = Y = 6-CN	36,37
3g	X = Y = 6-Me	11,19,26	30a	X = Y = 4-COCl	33
3h	X = Y = 4-Et	12	30b	X = Y = 4-CO ₂ R	33
14a	X = H; Y = 4-Me	25	38h	X = H; Y = 4-CONH ₂	44
14b	X = H; Y = 5-Me	25	44	X = Y = 6-CSNH ₂ ^b	47,32
14c	X = H; Y = 6-Me	25	30c	X = Y = 4-CONH ₂ OH	32
3i	X = Y = 4-C ₆ H ₅	12	30d	X = Y = 4-COSR	34
8	X = Y = 6-C ₆ H ₅	23	41a	X = H; Y = 6-CSNH ₂	46
38f	X = H; Y = 4-Cl	44	41b	Y = 4-Cl, 6-CSNH ₂	45
38g	X = H; Y = 4-Br	44	41c	X = NO ₂ , Y = 6-CSNH ₂	45
3a	X = Y = 5-Br	10,30,31	41d	Y = 4-OMe, 6-CSNH ₂	45
3b	X = Y = 5-Cl	10	41e	X = Y = 4-Me, Y = 6-CSNH ₂	45
6a	X = H; Y = 6-Br	21,22	41f	X = Y = 4-OMe, Y = 6-CSNH ₂	45
6b	X = Y = 6-Br	21,22	41g	X = Y = 4-Cl, Y = 6-CSNH ₂	45
34	X = Y = 4-Cl	39,40	36a	X = Y = SR (Et, Me)	39
3c	X = Y = 5-Cl	10	38b	X = H, Y = SBz	44
4a	X = Y = 6-Cl	18	36b	X = Y = SO ₂ H	39
11a	X = H; Y = 3-CO ₂ Me	22	37a	X = Y = OR	38,41
11b	X = H; Y = 4-CO ₂ Me	22	38e	X = H, Y = OBz	44
11c	X = H; Y = 5-CO ₂ Me	22	38c,d	X = H, Y = OR (Et, Me)	44
11d	X = H; Y = 6-CO ₂ Me	22	37b	X = Y = NR ₂	38,41
11e	X = H; Y = 3-CO ₂ H	22	38b	X = H, Y = 4-NH ₂	44
11f	X = H; Y = 4-CO ₂ H	22,32	33	X = Y = 4-NO ₂	32,38
11g	X = H; Y = 5-CO ₂ H	14,22,21,32	38i	X = H, Y = 4-NO ₂	30
11h	X = H; Y = 6-CO ₂ H	22,21	39a	X = 4-Cl, Y = 4-NO ₂	42
29	X = Y = 3-CO ₂ H	30	39b	X = 4-OMe, Y = 4-NO ₂	42
35a	X = Y = 3-CHO	21	42	X = Y = 4-Me-tiazol-2il	47
52	X = H, Y = 4-CHO	54	43	X = Y = 4-py-tiazol-2il	47
53	X = Y = 4-CHO	55	45	X = Y = 4-CH ₂ Cl	48,52
35b	X = Y = 4-COMe	21	46	X = Y = 4-CH ₂ Br	50,52,53
11i	X = H; Y = 3-CH ₂ OH	22	47	X = Y = 4-CH ₂ SiMe ₃	52
11j	X = H; Y = 4-CH ₂ OH	22	48	X = Y = 4-CH ₂ CHOHBn	52
11l	X = H; Y = 5-CH ₂ OH	22	49	X = Y = 4-CH ₂ OAc	53
11m	X = H; Y = 6-CH ₂ OH	22	50	X = Y = 4-CH ₂ OH	53
11n	X = H; Y = 3-CH ₂ NH ₂	22	51a	X = Y = 4-CH ₂ Bz	52
11o	X = H; Y = 4-CH ₂ NH ₂	22	51b	X = Y = 4-CH ₂ C ₁₂ H ₂₅	52
11p	X = H; Y = 5-CH ₂ NH ₂	22	51c	X = Y = 4-CH ₂ CH ₂ CN	52
11q	X = H; Y = 6-CH ₂ NH ₂	22	54	X = Y = CH=CH ₂	55
38b	X = H; Y = 4-NH ₂	44	55	X = Me, Y = CH=CH ₂	56

^a Disponível comercialmente; ^b o derivado CONH₂ também foi preparado

dem de complexidade e similaridade da substituição a fim de proporcionar um guia fundamental, prático e objetivo, para pesquisa sobre os métodos de síntese descritos para a preparação destes compostos de tão grande importância e aplicabilidade.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao CNPq, à FAPEMIG, à FUNDEP-UFMG, à FINEP, ao PADCT e à Pró-Reitoria de Graduação-UFMG pelo apoio financeiro e pelas bolsas concedidas. Agradecemos também à Profa. Dra. Maria Helena de Araújo pelas valiosas sugestões.

REFERÊNCIAS

- Tenenbaum, L. E., Em *Heterocyclic Compounds*, Klingsberg, E., ed., Interscience Publishers. Inc.: New York, 1961, vol. 2, p. 224-228; Frankenburg W. G., Gottsch A. M., Mayaud E. W.; *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 4309.
- Wilkinson, G. Em *Comprehensive Coordination Chemistry*, Gillard, R.; Mcleverty, J. A., eds.; Pergamon Press: Oxford, 1985, vol. 2, p. 73.
- <http://www.webofscience.com>, acessada em Outubro de 2001.
- Kaes, C.; Katz, A.; Hosseini, M. W.; *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3553.
- Blau, F.; *Monatsh* **1898**, *19*, 647.
- Leffler, M. T.; *Organic Reactions* **1942**, *1*, 19.
- Tokyana; *J. Pharm. Soc. Japan* **1954**, *74*, 1404.
- Fanta, P. E.; *Chem. Ber.* **1946**, *38*, 139.
- Case, F. H.; *J. Chem. Soc.* **1961**, 2574.
- Wibaut, J. P.; Overhof, R.; *Recl. Trav. Chim.* **1928**, *47*, 761.
- Willink, T. H. D.; Wibaut, J. P.; *Recl. Trav. Chim.* **1935**, *54*, 275.
- Case, F. H.; Kasper, T. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 5842.
- Hein, F.; Retter, R. H.; *Ber.* **1928**, *61*, 1790.
- Sasse, W. H. F.; Whittle, C. P.; *J. Chem. Soc.* **1961**, 1347; Badger, G. M.; Sasse, W. H. F.; *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 616; Wibaut, J. P.; Overhof, R.; *Recl. Trav. Chim.* **1928**, *50*, 287.
- Wibaut, J. P.; Willink, T. H. D.; *Recl. Trav. Chim.* **1931**, *50*, 287; **1935**, *54*, 804; **1943**, *62*, 466.
- Burstall, F. H.; *J. Chem. Soc.* **1938**, 1662.
- Rosevear, P. E.; Sasse, W. H. F.; *J. Heterocycl. Chem.* **1971**, *8*, 483.
- Newkome, G. R.; Hager, C. D.; *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 5567.
- Uchida, Y.; Kozawa, H.; *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6365.
- Oae, S.; Inubushi, Y.; Yoshihara, M.; *Phosphorus Sulfur* ; **1995**, *103*, 101.
- Parks, J. E.; Wagner, B. E.; Holm, R. H.; *J. Organomet. Chem.* **1973**, *56*, 53.
- Garber, T.; Rillema, D. P.; *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 1233.
- Leadbeater, N. E.; Resoule, S. M.; *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4243.
- Schubert, U. S., Eschbaumer, C.; Hochwimmer, G.; *Synthesis* **1999**, 779; Panetta, C. A.; Kumpaty, H. J.; Heimer, N. E.; Leavy, M. C.; Hussey, C. L.; *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1015.
- Savage, S. A.; Smith, A. P.; Fraser, C. L.; *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 10048.
- Navarro, M.; Cassol, T. M.; Demintz, F. W. J.; Neves, E. A. D.; *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8203.
- Navarro, M.; França, K. W. R.; Demintz, F. W. J.; Leonel, E.; Nédélec, J. Y.; *XII Simpósio Brasileiro de Eletroquímica e Eletroanalítica*, Gramado, Brasil, 2001.
- Joule, J. A.; Mills, K.; Smith, G. F.; *Heterocyclic Chemistry*, 3ª ed., Londres: Reino Unido, 1995.
- Potts, K. T.; Winslow, R.; *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5405; Potts, K. T.; Rayford, G. K.; Keshavarz, M.; *J. Org. Chem.* **1993**, *115*, 2795.
- Morgan, R.; Burstall, F. H.; *J. Chem. Soc.* **1934**, 1498; **1937**, 1649.
- Romero, F. M.; Ziessel, R.; *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6471.
- Donnici, C. L.; Máximo, D. H.; Moreira, L. L. C.; Reis, G. T.; Cordeiro, E. S.; Oliveira, I. M. F.; Carvalho, S.; Paniago, E.; *J. Braz. Chem. Soc.* **1998**, *9*, 455.
- Sprintschnik, G.; Sprintschnik, H. W.; Kirsch, P. P.; Whitten, D. G.; *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 4947.
- Donnici, C.L.; Oliveira, I. M. F.; trabalho não publicado.
- Haginiwa, J.; *J. Pharm. Soc. Japan* **1955**, *75*, 731.
- Baxter, P. N. W.; Connor, J.A.; Schweizer, W. B.; Wallis, J. D.; *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1992**, 3015.
- Antonini, I.; Cristalli, G.; Franchetti, P.; Grifantini, M.; Martelli, S. *Il Farmaco* **1986**, *41*, 345.
- Maerker, G.; Case F. H.; *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 2745; Case, F.H.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1946**, *68*, 2574.
- Wenkert, D.; Woodward, R. B.; *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 283.
- Anderson, S.; Constable, E. C.; Seddon, K. R.; Turp, J. E.; Baggott, J. E.; Pilling, M. J.; *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1985**, 2247.
- Connor, J. A.; Overton, C.; *J. Organomet. Chem.* **1983**, *249*, 165.
- Cook, M. J.; Lewis, A. P.; McAuliffe, G. S. G.; Skarda, V.; Thomson, A. J.; Glasper, J. L. Robbins, D. J.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1984**, 1293.
- Demnitz, F. W. J.; Hemi, M. B.; *Org. Proced. Int.* **1998**, *30*, 467.
- Jones, R. A.; Roney, B. D.; Sasse, W. F. H.; Wade, K. O.; *J. Chem. Soc. B* **1967**, 106.
- Antonini, I.; Cristalli, G.; Franchetti, P.; Grifantini, M.; Martelli, S.; *Il Farmaco* **1986**, *41*, 345.
- Antonini, I.; Claudi, F.; Cristalli, G.; Franchetti, P.; Grifantini, M.; Martelli, S.; *J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 1181.
- Connor, P. N. W.; Baxter, J. A.; Schweizer, W. B.; Wallis, J. D.; *J. Chem. Soc. Dalton Trans* **1992**, 3015.
- Newkome, G. R.; Kieffer, G. E.; Xia, Y. J.; Gupta, V.K.; *Synthesis* **1984**, 677.
- Newkome, G. R.; Puckett, W. E.; Kieffer, G. E.; Xia, Y. J.; Gupta, V.K.; Coreil, M.; Hackney, M. A.; *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4116.
- Gould, S.; Strouse, G. F.; Meyer, T. J.; Sullivan, B. P.; *Inorg. Chem.* **1991**, *30*, 2942.
- Uenishi, J.; Tanaka, T.; Nishiwaki, K.; Wabayashi, S.; Oae, S.; Tsukube, H.; *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4382.
- Fraser, C. L.; Anastasi, N. R.; Lamba, J. S.; *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 9314.
- Fraser, C. L.; Corbin, P. S.; Smith, A. P.; *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2787.
- Oivannen, M.; Mikhailov, S. N.; Padyukova, N. S.; Lönnberg, H.; *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1617.
- Della Ciana, L.; Dressick, W. J.; Zelewsky, A.; *J. Heterocycl. Chem.* **1990**, *27*, 163.
- Ghosh, P. K.; Spiro, T. G.; *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5543.