

SÍNTESE DO 3-iodo-2-(FENILSELANIL)-1-METIL-1H-INDOL VIA REAÇÃO DE CICLIZAÇÃO ELETROFÍLICA¹

CHRYSTIAN PAUCZINSKI ROQUE^{2,3*}, CAROLINE RUBI CARDOSO^{3,4},
MATHEUS VOLKMER^{3,5}, BENHUR GODOI^{3,6}

1 Introdução

A química dos compostos heterocíclicos representa um dos pilares mais relevantes para o desenvolvimento de substâncias com potencial biológico e aplicação farmacológica. Dentre essa classe, o núcleo indólico é amplamente reconhecido como uma estrutura privilegiada devido à sua expressiva ocorrência em sistemas biológicos, como um constituinte importante de biomoléculas e produtos naturais, tais como o aminoácido triptofano, alcalóides do ergot e serotonina (ALVES; BARREIRO; FRAGA, 2009). Diante dessa relevância, a busca por vias sintéticas mais eficientes para a construção desse arranjo heterocíclico continua em constante avanço na literatura (BUGAENKO; KARCHAVA; YUROVSKAYA, 2019). Nesse contexto, o emprego de anilinas alquiniladas como materiais de partida ou intermediários surge como uma estratégia altamente promissora, permitindo a montagem do esqueleto indólico com elevada eficiência (YUE; LAROCK, 2004).

A introdução de selênio em moléculas orgânicas pode conferir propriedades biológicas relevantes, incluindo atividades antioxidantes, anti-inflamatórias e neuroprotetoras. Estruturas sintéticas consagradas como o Ebselen e o Disseleneto de Difenila ilustram a importância farmacológica e a aplicabilidade clínica desta classe de moléculas (NOGUEIRA; ROCHA, 2011).

Nesse contexto, metodologias para a formação de ligações C–Se têm recebido destaque na síntese de N-heteroarenos bioativos (ZHANG et al., 2018). Entre essas estratégias, a

1 Subprojeto: Síntese do 3-iodo-2-fenilselenil-N-metil-1H-indol via reação de ciclização da 2-((fenilselenil)etnil)-N,N-dimetilanilina

2 Acadêmico de Química Licenciatura, Universidade Federal da Fronteira Sul, *campus* Cerro Largo, contato: chrystianroque1234@gmail.com

3 Núcleo de Síntese, Aplicação e Análise de Compostos Orgânicos e Inorgânicos - NUSAACOI – UFFS

4 Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Ambiente e Tecnologias Sustentáveis – PPGATS – UFFS, *campus* Cerro Largo.

5 Acadêmico de Engenharia Civil, Universidade Federal da Fronteira Sul, *campus* Cerro Largo.

6 Doutor em Química, Universidade Federal da Fronteira Sul, *campus* Cerro Largo, Orientador:

ciclicização eletrofílica de anilinas alquiniladas permite o fechamento intramolecular do anel e a funcionalização simultânea das posições C2 e C3 do indol com grupamentos organocalcogênio e halogênio (CHEN et al., 2009).

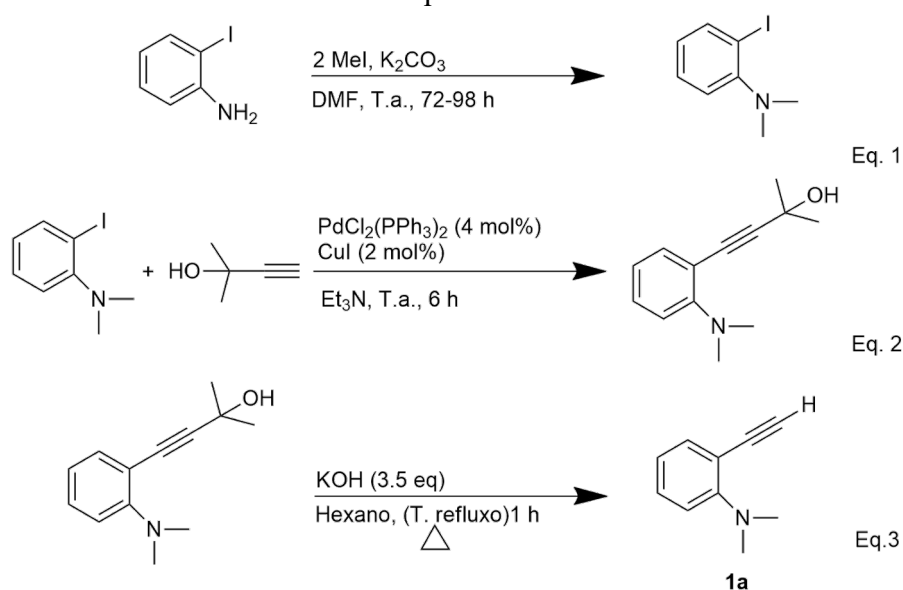
2 Objetivos

Considerando a relevância sintética e farmacológica dos compostos indólicos e dos organocalcogênios, este trabalho tem como objetivo desenvolver uma rota sintética para a preparação do 3-iodo-2-(fenilselenil)-1-metil-1*H*-indol (**2a**) por meio da selenação e da iodociclicização eletrofílica da 2-etinil-N,N-dimetilanilina (**1a**).

3 Metodologia

A 2-iodoanilina foi N-dimetilada com K_2CO_3 (3 equiv.) e MeI (3 equiv.) em DMF, sob argônio, à t.a. por 72–98 h, obtendo-se a N,N-dimetil-2-iodoanilina após purificação por cromatografia em coluna de sílica gel (Eq. 1). Este produto foi submetido ao acoplamento de Sonogashira com 2-metilbut-3-ino-2-ol (3 equiv.) na presença do catalisador $PdCl_2(PPh_3)_2$ (4 mol%) e CuI (2 mol%) em trietilamina (Et_3N) à t.a. por 6 h (Eq.2). Após purificação em sílica gel, o alquino foi desprotegido por Retro-Favorskii com KOH (3,5 equiv.) em hexano sob refluxo por 1 h, fornecendo **1a** (Eq. 3).

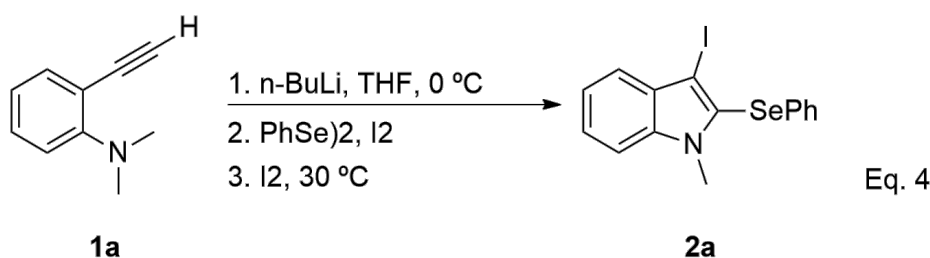
Esquema 1.



Fonte: elaborado pelo autor

Por fim, sob atmosfera de argônio, **1a** foi desprotonado com n-BuLi (1,1 equiv.) em THF a 0 °C por 30 min. Paralelamente, PhSeI foi gerado *in situ* a partir de PhSe₂ (1,1 equiv.) e I₂ (1,1 equiv.) em DCM por 25 min, seguido de Na₂S₂O₃ anidro (0,6 equiv.) por 5 min. Essa mistura foi adicionada gota a gota ao balão a 0 °C, aquecida a 30 °C por 30 min e tratada com I₂ (1,1 equiv.) em DCM para promover a ciclização eletrofílica. O produto **2a** foi extraído com solução de tiosulfato de sódio e DCM, seco sobre MgSO₄, purificado por coluna de sílica gel e caracterizado por CG-EM (Cromatografia Gasosa acoplada à Espectrometria de Massas).

Esquema 2.



Fonte: elaborado pelo autor

4 Resultados e Discussão

A primeira etapa da rota sintética forneceu a N,N-dimetil-2-iodoanilina em rendimentos entre 51 e 53% nos experimentos realizados. A análise por CG-EM revelou também a formação de N-metil-2-iodoanilina em pequenas quantidades, indicando que a segunda alquilação do nitrogênio não ocorreu completamente e resultou em uma mistura de produtos, porém sem efeitos perceptíveis nas reações subsequentes. A reação de acoplamento de Sonogashira subsequente forneceu o alquino intermediário em 62% de rendimento isolado. Posteriormente, a desproteção em meio básico por meio da reação de Retro-Favorskii levou à obtenção do intermediário **1a** em 55% de rendimento, possibilitando a reprodutibilidade da rota sintética.

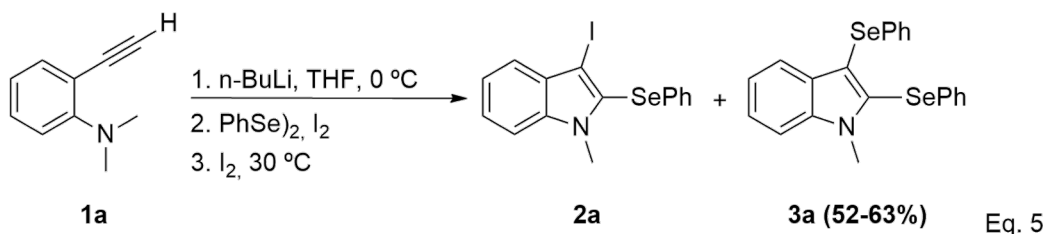
O intermediário **1a** foi então submetido à sequência de selenação e iodociclização eletrofílica. De maneira geral, propõe-se que a desprotonação do alquino terminal pelo n-BuLi gere o acetileno de lítio, que reage com o PhSeI formado *in situ* pela reação entre o disseleneto de difenila e o iodo molecular, resultando na formação da ligação C–Se. A adição posterior de iodo promove a ativação eletrofílica da ligação tripla e o fechamento intramolecular do anel pela ciclização 5-*endo*-dig, formando o núcleo indólico funcionalizado. Reações de ciclização

eletrofílica de N,N-dialquil-2-alkinilanilinas são descritas como estratégias eficientes para a construção de indóis substituídos, sustentando a viabilidade da transformação proposta (CHEN et al., 2009).

A análise do produto bruto por CG-EM, realizada após a extração, revelou um sinal com íon molecular compatível com o produto 3-iodo-2-(fenilselenil)-1-metil-1*H*-indol (**2a**), indicando que o produto desejado foi formado nas condições empregadas. Nessa mesma análise, observou-se ainda, em menor proporção, um segundo sinal atribuído ao 2,3-bis(fenilselenil)-1-metil-1*H*-indol (**3a**).

Entretanto, após a purificação por cromatografia em coluna de sílica gel e uma nova análise por CG-EM, **2a** não foi mais observado, permanecendo apenas **3a**. Esse resultado sugere que **2a** foi inicialmente formado e posteriormente convertido em **3a** no intervalo entre a análise do material bruto e a análise da amostra purificada, podendo esse processo estar relacionado à cromatografia em sílica gel, ao armazenamento da amostra ou a ambos.

Esquema 3.



5 Conclusão

A rota sintética mostrou-se viável para a obtenção de **1a** e sua aplicação na síntese de indóis contendo selênio. A selenação seguida da iodociclicização eletrofílica levou à formação de **2a**, identificado como produto majoritário por CG-EM após a extração. Entretanto, após a purificação e o armazenamento, observou-se o desaparecimento de **2a** e a predominância de **3a**. Estudos adicionais são necessários para determinar em qual etapa ocorre a transformação de **2a** em **3a** e estabelecer condições que preservem o produto iodado. Os resultados demonstram o potencial da metodologia para a obtenção de indóis 2,3-difuncionalizados.

Referências Bibliográficas

ALVES, F. R. de S.; BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M. From Nature to Drug Discovery: The Indole Scaffold as a 'Privileged Structure'. **Mini-Reviews in Medicinal Chemistry**, [S. l.], v. 9, n. 7, p. 782–793, 2009.

BUGAENKO, D. I.; KARCHAVA, A. V.; YUROVSKAYA, M. A. Synthesis of indoles: recent advances. **Russian Chemical Reviews**, [S. l.], v. 88, n. 2, p. 99–159, 2019.

CHEN, Y.; CHO, C.-H.; SHI, F.; LAROCK, R. C. Synthesis of 3-Sulfenyl- and 3-Selenylindoles by the Pd/Cu-Catalyzed Coupling of N,N-Dialkyl-2-iodoanilines and Terminal Alkynes, Followed by n-Bu₄NI-Induced Electrophilic Cyclization. **The Journal of Organic Chemistry**, [S. l.], v. 74, n. 17, p. 6802–6811, 2009.

NOGUEIRA, C. W.; ROCHA, J. B. T. Toxicology and pharmacology of selenium: emphasis on synthetic organoselenium compounds. **Archives of Toxicology**, [S. l.], v. 85, n. 11, p. 1313–1359, 2011.

NOGUEIRA, C. W.; ZENI, G.; ROCHA, J. B. T. Organoselenium and Organotellurium Compounds: Toxicology and Pharmacology. **Chemical Reviews**, [S. l.], v. 104, n. 12, p. 6255–6286, 2004.

YUE, D.; LAROCK, R. C. Synthesis of 3-Iodoindoles by Electrophilic Cyclization of N,N-Dialkyl-2-(1-alkynyl)anilines. **Organic Letters**, [S. l.], v. 6, n. 6, p. 1037–1040, 2004.

ZHANG, X.; WANG, C.; JIANG, H.; SUN, L. Convenient synthesis of selenyl-indoles via iodide ion-catalyzed electrochemical C–H selenation. **Chemical Communications**, [S. l.], v. 54, n. 63, p. 8781–8784, 2018.

Palavras-chave: Indóis; Síntese orgânica; Ciclização eletrofílica; Organosselenetos.

Nº de Registro no sistema Prisma: PES-2025-0299

Financiamento: CNPq (305113/2022-4; 404471/2023-4), FAPERGS (24/2551-0001570-1).

