

SÍNTESE DE 2-ORGANOCALCOGENIL-INDÓIS VIA REAÇÕES DE CICLIZAÇÃO DE 2-ETINIL-CALCOGENIL-ANILINAS CATALISADAS POR SAIS DE COBRE

MAIRA REGINA GIEHL^{1,2*}, FABIANE GRITZENCO^{2,3}, THIAGO DOS ANJOS RIBEIRO⁴, BENHUR DE GODOI^{2,5}

1 Introdução/Justificativa

Compostos orgânicos heterocíclicos caracterizam-se por terem em sua estrutura cíclica um ou mais átomos diferentes de carbono, sendo os mais comuns derivados da família do nitrogênio e oxigênio. Dentre os heterocíclicos destacam-se os indóis que são compostos bicíclicos formados através do acoplamento de anel benzênico e pirrol. Alguns exemplos de derivados de indóis são a serotonina que atua no sistema neurotransmissor no controle da temperatura corporal, sono e apetite (Silva, et al., 2017), e ainda, a melatonina que atua no controle do sono.

Os compostos indólicos possuem propriedades biológicas relevantes tais como, atividade antitumoral, anti-inflamatória, prevenção de distúrbios gastrointestinais, antiobesidade e antiviral (Ragno, et al., 2006; Sashidhara, et al., 2012). Sabendo da atual importância dos derivados de indóis, buscou-se sintetizar o composto **4a** (Figura 1).

Figura 1 – Esquema geral da síntese do substrato **4a**



1 Graduanda em Química, Universidade Federal da Fronteira Sul, *campus Cerro Largo*, Bolsista (PIBIC-490/GR/UFRS/2018). Contato: maira.giehl@hotmail.com

2 Núcleo de Síntese, Aplicação e Análise de Compostos Orgânicos e Inorgânicos - NUSAACOI – UFRS

3 Mestranda em Ambiente e Tecnologias Sustentáveis, Universidade Federal da Fronteira Sul, *campus Cerro Largo*.

4 Mestrando em Química, Universidade Federal de Santa Maria.

5 Doutor em Química, Universidade Federal de Santa Maria, Orientador.



Fonte: Elaborado pelo autor.

2 Objetivos

Buscou-se neste trabalho o estudo e compreensão de métodos para viabilizar a síntese de 5-metil-2-(fenilselenil)-1*H*-indol **4a** através da utilização de 4-metil-2-((fenilselenil)etnil)anilina **3a** como material de partida, empregando iodo molecular como agente promotor de ciclização.

3 Material e Métodos/Metodologia

O material de partida **3a** foi sintetizado através da síntese descrita na sequência (Balbom, et al., 2019). Inicialmente em um balão de uma boca, adicionou-se 4-cloroanilina, diclorometano e água destilada. Seguidamente, adicionou-se bicarbonato de sódio e iodo molecular. Deixou-se reagir por 12h com agitação magnética, em atmosfera aberta e temperatura ambiente. Na segunda etapa utiliza-se de um balão de duas bocas, sob atmosfera de argônio, contendo cloreto de bis (trifenilfosfina) paládio(II) e o 4-cloro-2-iodoanilina, inseriu-se o álcool propargílico e a trietilamina. Após 15 minutos de reação, adicionou-se o iodeto de cobre. Deixou-se reagir por 6h com agitação magnética em temperatura ambiente. Seguidamente, em uma balão de três bocas, munido de condensador de refluxo, contendo hidróxido de potássio e sob atmosfera de argônio, adicionou-se 4-(2-amino-5-clorofenil)-2-metilbut-3-in-2-ol diluído em hexano. Deixou-se reagir por 5h com agitação magnética em temperatura de refluxo. Nesta próxima etapa fez-se a reação em um tubo de ensaio, adicionando-se bicarbonato de sódio, iodeto de cobre e disseleneto de difenila. Seguidamente adicionou-se 4-cloro-2-etnilanilina diluído em 5 mL de dimetilsulfóxido. Deixou-se reagir por 24h com agitação magnética, em atmosfera aberta e em temperatura ambiente.

Para obtenção do substrato **4a**, reagiu-se em um tubo de ensaio a base, o catalisador, o solvente e o material de partida **3a**, sob atmosfera de argônio, temperatura ambiente por 12h. Todos os substratos foram extraídos com cloreto de amônio e acetato de etila.

4 Resultados e Discussão

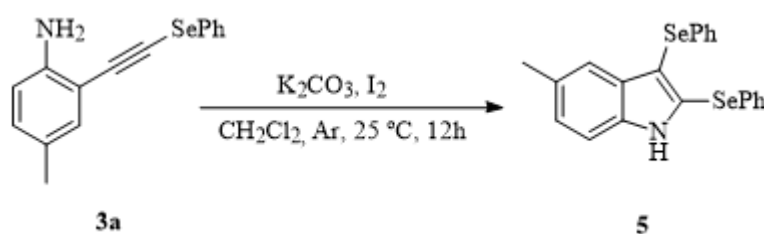
São poucos os referenciais encontrados na literatura que abordam a síntese de 2-organocalcogenil-indóis (Coelho et al., 2019). Dentre estes, não há descrito um protocolo sintético que utiliza de iodo como promotor da reação de ciclização.

Com isso, visando obter uma condição ideal para promover a ciclização do composto **3a**, foram testados diferentes parâmetros de reação, alterando-se inicialmente catalisadores e bases e suas quantidades, e posteriormente, diferentes solventes, atmosfera e temperatura. Os resultados variaram de apenas traços do produto à 65% de rendimento do substrato **4a**, onde a melhor condição de reação encontrada foi utilizando de

iodo molecular à 0,75 equivalente, 1,0 equivalente de carbonato de potássio como base, 5 mL de diclorometano como solvente, atmosfera inerte em temperatura de 25 °C por 12 horas.

Após novas análises no CG-EM e RMN ¹H, percebeu-se que os dados obtido não eram do composto **4a**, como pensava-se anteriormente. Constatou-se que houve formação do composto **5**, onde pensa-se que reagiram inicialmente o composto **3a** com os demais reagentes e, em um segundo momento, o produto formado **4a** reagiu com a fenil selenil do composto **3a**, fazendo com que se obtivesse a fenil selenil ligada aos carbonos 2 e 3 no produto final (Figura 2).

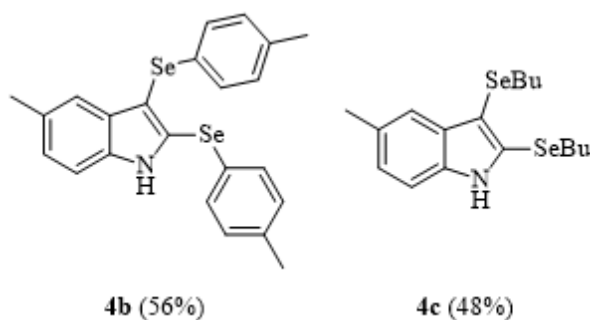
Figura 2 – Esquema de formação do substrato **5**



Fonte: elaborado pelo autor.

Após a otimização das condições de reação, propomo-nos a desenvolver exemplos (Figura 3) para verificar a eficiência da metodologia.

Figura 3 – Exemplos



Fonte: Elaborado pelo autor.

5 Conclusão

É possível concluir que a metodologia alternativa desenvolvida trouxe resultados



consideráveis e que a partir dos exemplos, novos testes estão sendo feitos para obtenção de produtos com melhores rendimentos.

Referências

BALBOM, Éverton B. et al. Copper-catalyzed Csp-chalcogen bond formation: Versatile approach to N-(3-(organochalcogenyl)prop-2-yn-1-yl)amides. **Tetrahedron**, [s.l.], v. 75, n. 30, p.4017-4023, 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tet.2019.06.031>.

COELHO, Felipe L. et al. Intramolecular Hydroamination of Selenoalkynes to 2-Selenylindoles in the Absence of Catalyst. **Chemistry – A European Journal**, [s.l.], v. 25, p.8157-8162, 2019. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/chem.201901667>.

RAGNO, Rino et al. Design, Molecular Modeling, Synthesis, and Anti-HIV-1 Activity of New Indolyl Aryl Sulfones. Novel Derivatives of the Indole-2-carboxamide. *Journal Of Medicinal Chemistry*, [s.l.], v. 49, n. 11, p.3172-3184, jun. 2006. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/jm0512490>.

SASHIDHARA, Koneni V. et al. Indole-Based Fibrates as Potential Hypolipidemic and Antiobesity Agents. *Journal Of Medicinal Chemistry*, [s.l.], v. 55, n. 6, p.2769-2779, 2 mar. 2012. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/jm201697v>.

SILVA, J. C. da et al. Assessment of serotonergic system in formation of memory and learning. **Brazilian Journal Of Biology**, [s.l.], v. 78, n. 3, p.501-504, 2017. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1519-6984.170952>.

Palavras-chave: Organocalcogênios; Indóis; Ciclização intramolecular; Síntese orgânica.

Financiamento

Conselho Nacional de Desenvolvimento Científicos e Tecnológico CNPq (PIBIC-490/GR/UFRS/2018).