



## SÍNTESE DE CROMENONAS VIA REAÇÕES DE CICLIZAÇÃO DE 1-(2-METOXIFENIL)PROP-2-IN-1-ONAS MEDIADAS POR BENZENOTIOL

MAIRA R. GIEHL <sup>1,2</sup>, CARLA KORNOWSKI JURINIC <sup>2,3</sup>, BENHUR DE GODOI <sup>2,4</sup>

### 1 Introdução

A proposta inicial do projeto visava a síntese cromenonas, contudo houve dificuldade em obter comercialmente os reagentes necessários para desenvolver a pesquisa, pois estes têm custos elevados e demandariam tempo até a aquisição. Com isso, optou-se por estudar outras metodologias, visando a síntese de indóis, uma vez que os reagentes necessários eram de fácil disponibilidade e não demandaria a aquisição de novos reagentes.

Os compostos heterocíclicos apresentam em suas estruturas cíclicas um elemento diferente de carbono, sendo que os mais comuns são pertencentes ao grupo dos não metais, oxigênio, enxofre e nitrogênio. Essas substâncias apresentam diversas funcionalidades que são importantes na manutenção da vida, com destaque aos fármacos e medicamentos que podem apresentar atividades como anti-hipertensivas, antivirais, antitumorais, antifúngicas e analgésicas (ROHT; KLEEMANN; BEISSWENGER, 1988).

Dentre as mais variadas classes de heterociclos, destacam-se os compostos derivados de indóis que se originam a partir da união de um anel pirrólico e um anel benzênico formando um núcleo heterocíclico aromático. Essa estrutura heteroaromática possibilita a formação de uma gama de moléculas sintéticas bioativas como a Indometacina **I** (Figura 1), que possui atividade anti-inflamatória não esteroide (RAMA, 2006).

Conjuntamente aos indóis, destacam-se os organocalcogênicos, que compreendem as moléculas orgânicas que contêm átomos de selênio, telúrio e enxofre. Dentre os compostos que apresentam selênio em sua estrutura, pode-se destacar o Disseleneto de Difenila **II** e o Ebselen **III** (Figura 1), que além de outras propriedades farmacológicas importantes, apresentam proeminente atividade antioxidante (ROSSATO et al., 2002).

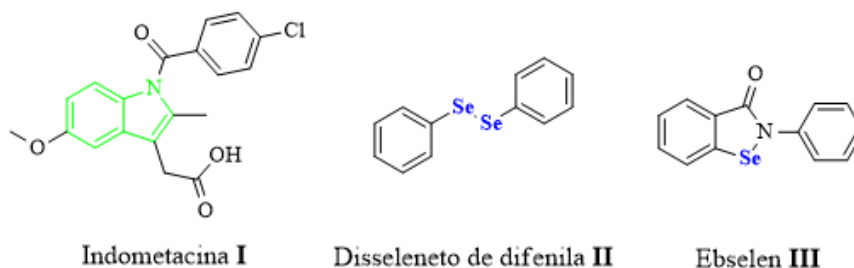
Figura 1. Derivados de indol e organocalcogênio que apresentam propriedades farmacológicas

1 Graduanda em Química, Universidade Federal da Fronteira Sul, *campus Cerro Largo* Contato: maira.giehl@hotmail.com

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

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

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



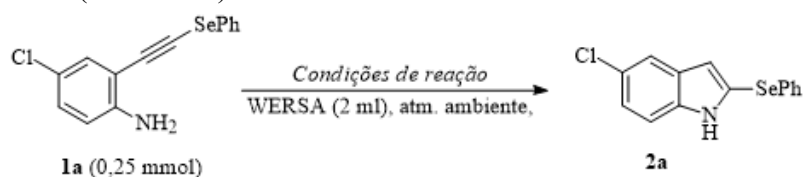
Fonte: elaborado pelo autor.

Devido à importância dos indóis e dos organocalcogênios, inúmeras metodologias vêm sendo estudadas e descritas para a síntese de seus derivados. Porém, apesar de demonstrarem eficiência na sua preparação, muitas delas empregam condições reacionais drásticas, solventes orgânicos e sais de metais de transição de custo elevado. Assim, tem crescido o interesse pelo desenvolvimento de metodologias mais limpas, especialmente com o uso de solventes atóxicos, onde se aponta o Water Extract of Rice Straw Ash (WERSA), que consiste em um extrato aquoso das cinzas da casca de arroz e já demonstrou ser eficiente para diferentes transformações químicas, visto que na sua composição são contidos diversos óxido, como de titânio e ferro entre outros, em quantidade catalítica, porém o que permite os processos reacionais é a presença de hidróxidos de sódio e potássio, que o tornam básico o suficiente para promover uma ativação nucleofílica. Um fator interessante em relação ao uso do WERSA em reações químicas é que este corrobora com alguns os princípios da “Química Verde”, pois provém de matéria-prima renovável e evita o uso de solventes tóxicos e nocivos à saúde, bem como é de relativamente fácil obtenção e baixo custo (SAIKIA; BORAH, 2015).

## 2 Objetivos

Sabendo-se das potencialidades dos heterociclos derivados de indóis, bem como dos organocalcogênios e, considerando não haver metodologias descritas para a preparação de organocalcogenil-indóis utilizando WERSA como meio reacional, objetivou-se ao longo da pesquisa desenvolver uma metodologia eficiente para a síntese do 5-cloro-2-(fenilselanil)-1*H*-indol **2a** com o uso da 4-cloro-2-((fenilselanil)etiniz)anilina **1a** como material de partida, em presença de sais de metais de transição em quantidade catalítica, em meio aquoso (WERSA) (Figura 2).

Figura 2. Síntese do 5-cloro-2-(fenilselanil)-1*H*-indol **2a**



Fonte: elaborado pelo autor.

## 3 Metodologia

Para realizar os estudos de preparação de indóis, fez-se necessária a síntese do material de partida



**1a**, o que demandou 4 etapas reacionais, empregando protocolos previamente descritos (BALBOM et al., 2019).

Na 1ª etapa, partiu-se do substrato 4-cloro-anilina e fez-se a reação de iodação, que consiste no uso de iodo molecular, bicarbonato de sódio (2,0 equiv.) como base, água (34 mL) e tolueno (1 ml) como solventes. A reação procedeu sob atmosfera aberta, temperatura ambiente por 40 minutos e o rendimento obtido foi de 83%. Na 2ª etapa, submeteu-se o substrato obtido a um acoplamento do tipo Sonogashira, fazendo-se uso de álcool propargílico (3 equiv.), diclorobis(trifenilfosfina)paládio(II) (4 mol%) e iodeto de cobre (2 mol%) em trietilamina. A reação foi conduzida sob atmosfera de argônio, temperatura ambiente ao longo de 6 horas, onde obteve-se um álcool com rendimento de 89%. A 3ª etapa consistiu na remoção do grupo alcóxila da tripla ligação via processo chamado Retro-Favorskii, fazendo-se uso do substrato da etapa anterior, KOH (3,5 equiv.) e hexano, a um temperatura de 70 °C ao longo de 5 horas, onde obteve-se um alcino terminal com rendimento de 69%. Na última etapa, fez-se um acoplamento do grupo SePh no tripla terminal por meio de bicarbonato de sódio (1,0 equiv.), disseleneto de difenila (0,75 equiv.), iodeto de cobre (10 mol%) em dimetilsulfóxido. A reação procedeu sob atmosfera e temperatura ambientes, por 24 horas e obteve-se a 2-alquinil-anilina **1a** com rendimento de 75% (BALBOM et al., 2019).

#### 4 Resultados e Discussão

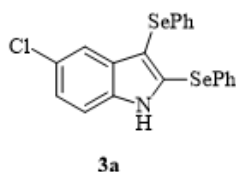
Tendo o material de partida **1a** disponível, iniciou-se os estudos empregando-se 0,25 mmol do substrato **1a**, 2 ml do solvente WERSA em atmosfera ambiente. O primeiro teste consistiu em fazer uso somente de temperatura (100 °C) ao longo de 16 horas, onde conseguiu-se isolar o indol **2a** com 28% de rendimento. Em seguida, verificou-se a influência de alguns sais de metais de transição (CuI, CuCl, FeCl<sub>3</sub>, PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> e FeCl<sub>3</sub>.6H<sub>2</sub>O), obtendo-se um melhor resultado fazendo uso de 10 mol% de CuI a uma temperatura de 100 °C (46%). Com esse resultado, optou-se por aumentar a quantidade do CuI para 20 mol%, porém não observou-se acréscimos no rendimento da reação. Além disso, o emprego de temperaturas inferiores a 100 °C (50 e 25 °C), verificando-se uma diminuição na eficiência da reação.

Até o momento, a despeito das inúmeras tentativas, não obteve-se êxito na tentativa de aumentar o rendimento para obtenção do heterociclo de interesse. Nesse sentido, acredita-se que a formação de um produto secundário **3a** (Figura 3), não esperado, o qual foi detectado através de análises das misturas brutas de reação, bem como amostras pós procedimentos de purificação, em espectrômetro de massas. A formação desta substância, a qual possui dois grupamentos “PhSe” afeta direta e



negativamente a obtenção do produto desejado, uma vez que o mesmo poderia estar sendo consumido para a formação do composto **3a**.

Figura 3. Indol dissubstituído



Fonte: elaborado pelo autor.

Dessa forma, faz-se necessário um estudo mais aprofundado a fim de determinar os parâmetros de reação ideais para a obtenção do 2-(fenilselanyl)-indol desejado **2a**, evitando-se a formação competitiva do bis(fenilselanyl)-indol **3a**.

## 5 Conclusão

Com os testes que foram desenvolvidos ao longo da pesquisa, conclui-se que a metodologia permite a formação do produto desejado, porém há a necessidade de estudos mais aprofundados para desenvolver uma metodologia ideal, bem como procedimentos de extração e purificação, que não gerem subprodutos indesejados e que, conseqüentemente, levem a um aumento dos rendimentos.

Cabe destacar que procedimento metodológico apresentado é de grande interessante, visto que existem poucos relatos na literatura que descrevem a preparação de indóis contendo o grupo organocalcogênio na posição do C-2 do núcleo heterocíclico. Além disso, a preparação de 2-(organocalcogenil)-indóis através do uso do WERSA, que consiste em um solvente aquoso, atóxico e de baixo custo, agrega um fator ambientalmente amigável à metodologia, corroborando com os princípios da química sustentável. O uso do WERSA é um grande diferencial da metodologia proposta, pois não há relatos na literatura da preparação dessa classe de compostos em meio aquoso.

## Referências

- BALBOM, É. B.; GRITZENCO, F.; SPERANÇA, A.; GODOI, M.; ALVES, D.; BARCELLOS, T.; GODOI, B. Copper-catalyzed Csp-chalcogen bond formation: versatile approach to n-(3-(organochalcogenyl)prop-2-yn-1-yl)amides. **Tetrahedron**, v. 75, p. 4017-4023, 2019.
- RAMA, A. C. R.; VEIGA, F.; FIGUEIREDO, I. V.; SOUSA, A.; CARAMONA, M. Complexos de inclusão de indometacina com hidroxipropil-beta-ciclodextrina: estudos de dissolução e coeficiente de partição. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 42, p. 59-68, 2006.
- ROSSATO, J. I.; KETZER, L. A.; CENTURIÃO, F. B.; SILVA, S. J. N.; LÜDTKE, D. S.; ZENI, G.; BRAGA, A. L.; RUBIN, M. A.; ROCHA, J. B. T. Antioxidant properties of new chalcogenides against lipid peroxidation in rat brain. **Neurochemical Research**, v. 27, p. 297-303, 2002.
- ROTH, H. J.; KLEEMANN, A.; BEISSWENGER, T.; *Pharmaceutical Chemistry Drug Synthesis*, Chichester: Ellis Harwood, 1988.
- SAIKIA, B.; BORAH, P. A new avenue to the Dakin reaction in H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-WERSA. **Rsc Advances**, v. 5, p. 105583-105586, 2015.

**Palavras-chave:** Organocalcogênios. WERSA. Ciclização. Indóis.



**Financiamento** Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS).  
Edital nº 194/GR/UFFS/2019.