

## SÍNTESE DE 3-BIS(ORGANOSELENIL)-1H-INDÓIS VIA CICLIZAÇÃO ELETROFÍLICA DE 2-ETINILSELENIL-ANILINAS

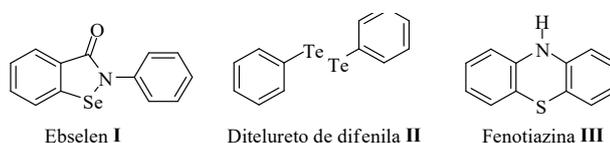
NATÁLIA EMANUELE BIOLOSOR KUNTZ<sup>1,2</sup>, BENHUR GODOI<sup>2,3</sup>

### 1 Introdução

Na química orgânica muitos compostos possuem aplicações notáveis, como é o caso dos compostos heterocíclicos que apresentam em um de seus anéis, pelo menos, um heteroátomo, sendo ele geralmente do grupo dos não metais. Os compostos heterocíclicos têm aplicações interessantes nos campos da ciência e natureza e dessa forma estão presentes em compostos com diferentes funcionalidades, como por exemplo, a citosina que é encontrada no código genético, a Vitamina B3, essencial para a vida humana e a nicotina, uma droga com efeito viciante (STEFANI, 2009).

Os heterociclos frequentemente são associados à derivados de organocalcogênios, que são as moléculas que contêm Enxofre, Selênio e Telúrio em sua estrutura. Esses compostos têm grande relevância na área de fármacos em virtude das funcionalidades que apresentam em sua estrutura. Exemplos disto são o Ebselen (**I**) que apresenta efeitos neuroprotetores contra patologias cerebrais, o Ditelureto de Difênila (**II**) que tem capacidade de atuar no sistema neurotransmissor, e a Fenotiazina (**III**) que está presente em remédios antipsicóticos (NOGUEIRA; ROCHA, 2011; SOUZA, 2018; FREITAS; SILVA; GOMES, 2013) (Figura 1).

Figura 1. Organocalcogênios aplicados à farmacologia.



Fonte: elaborado pelo autor.

Consoante a importância dos heterociclos já citada, há uma classe que vêm ganhando destaque: são os indóis (**IV**) (Figura 2). Constituídos por um sistema bicíclico heteroaromático no qual o benzeno está fundido a um pirrol. Atualmente, essas moléculas têm

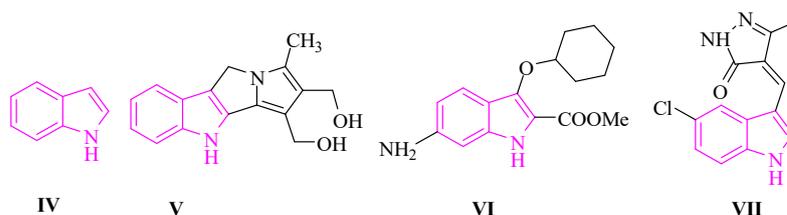
<sup>1</sup> Acadêmica de Engenharia Ambiental e Sanitária, Universidade Federal da Fronteira Sul, *campus* Cerro Largo  
Contato: natalia.bkuntz@gmail.com

<sup>2</sup> Núcleo de Síntese, Aplicação e Análise de Compostos Orgânicos e Inorgânicos - NUSAACOI – UFFS

<sup>3</sup> Doutor em Química, Universidade Federal da Fronteira Sul, Orientador.

ampla visibilidade devido às suas importantes propriedades farmacológicas. Derivados dessa classe de compostos já demonstraram eficiência no tratamento carcinogênico, como o composto **V**, aliado no tratamento da leucemia, o composto **VI** utilizado no tratamento de câncer de mama, e o composto **VII** empregado no tratamento de câncer de pulmão (NASCIMENTO; VIANA, 2018).

Figura 2. Compostos indólicos com propriedades anticâncer.



Fonte: elaborado pelo autor.

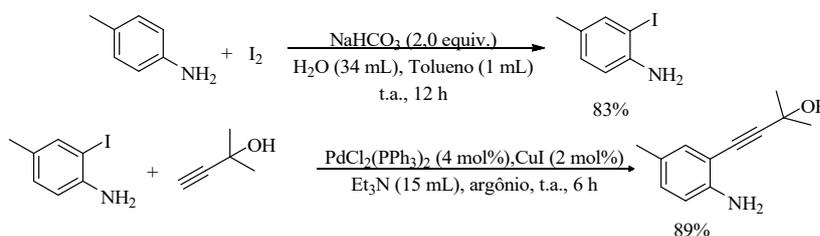
## 2 Objetivos

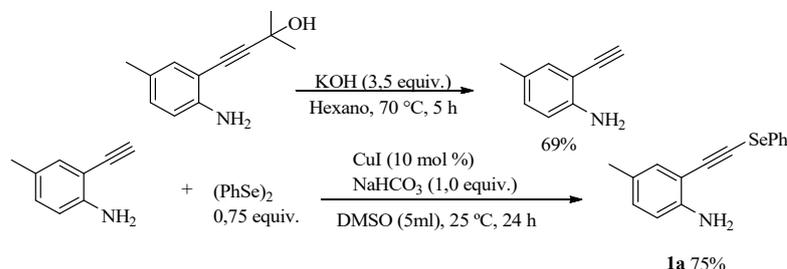
Sabendo-se das potencialidades dos indóis, bem como dos organocalcogênicos, objetivou-se ao longo da pesquisa desenvolver uma metodologia eficiente para a síntese do 5-metil-2,3-bis(fenilselenil)-1*H*-indol **2a** a partir do substrato 4-metil-2-((fenilselenil)etil)anilina **1a** utilizando-se de iodo molecular como agente eletrofílico em condições amenas.

## 3 Metodologia

Para realizar os estudos de preparação de indóis, inicialmente os esforços estiveram focados na síntese da 4-metil-2-((fenilselenil)etil)anilina **1a**, que foi usada como substrato padrão nos estudos de otimização das condições de reação ciclização para a síntese do 5-metil-2,3-bis(fenilselenil)-1*H*-indol **2a**. Para tanto, algumas etapas sintéticas foram necessárias para a obtenção do substrato **1a**, conforme descrito na sequência de reações a seguir.

Esquema 1





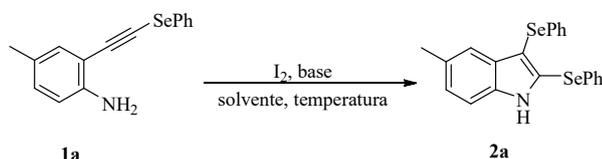
Fonte: elaborado pelo autor.

Conforme explicitado no Esquema 1, a primeira etapa consistiu na iodação da anilina para, em sequência, fazer o acoplamento do tipo Sonogashira obtendo-se um alquinol (segunda etapa). Na terceira etapa, fez-se um processo denominado Retro-Favorskii, que consiste na remoção do grupo alcóxila da tripla ligação originando um alcino terminal. A última etapa para obtenção do substrato **1a** se deu a partir do acoplamento de um grupo SePh na tripla terminal conforme procedimento já descrito na literatura (BALBOM et. al., 2019).

#### 4 Resultados e Discussão

Com o substrato **1a** preparado, buscou-se uma metodologia mais eficiente para o processo de ciclização, utilizando-se o iodo molecular como agente eletrofílico onde estudou-se as condições a fim de avaliar os parâmetros ideais para promover a ciclização da molécula **1a** para a obtenção do produto **2a** (Esquema 2).

Esquema 2.

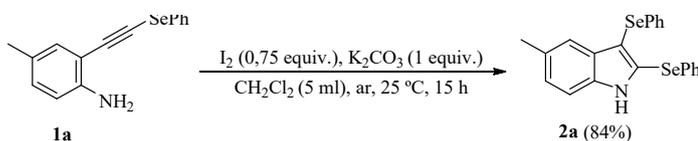


Fonte: elaborado pelo autor

Após esta etapa, a influência dos parâmetros de reação como a temperatura, atmosfera de reação, solventes, quantidades do iodo molecular e bases foram testadas. Após os experimentos e com os resultados obtidos percebeu-se que a melhor condição de reação para promover a ciclização do composto **1a** foi utilizando iodo molecular (0,75 equiv.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1 equiv.) como base, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como solvente em atmosfera e temperatura ambiente (Esquema 3). Nestas condições, o produto desejado **2a** foi obtido com rendimento de 84%,

com sua estrutura confirmada pela análise em Ressonância Magnética Nuclear (RMN)  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , bem como espectrometria de massas de baixa resolução (CG-EM).

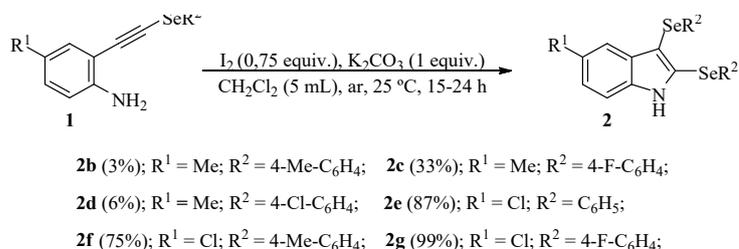
Esquema 3



Fonte: elaborado pelo autor.

Em seguida, os esforços consistiram em avaliar a abrangência da metodologia desenvolvida, a fim de preparar uma série de 2,3-bis(organo-selenil)-1*H*-indóis **2** (Esquema 4).

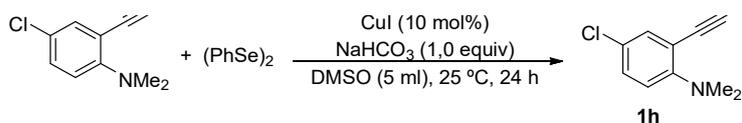
Esquema 4



Fonte: elaborado pelo autor.

Ao realizar a síntese dos 2,3-bis(organo-selenil)-1*H*-indóis **2b-d**, observou-se um baixo rendimento e, enquanto que para os compostos **2e-f** os rendimentos foram satisfatórios, contudo quando as amostras foram submetidas às análises de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , não foi possível a obtenção de espectros adequados. Acredita-se que a mistura de sinais nos espectros ocorreu devido à decomposição dos produtos por conta de sua instabilidade. Com o intuito de resolver os problemas de estabilidade, os quais poderiam estar vinculados à presença do átomo de hidrogênio ligado ao átomo de nitrogênio, buscou-se a preparação de um substrato diferente, contendo duas metilas ligadas ao nitrogênio. Assim, realizou-se a preparação da 4-cloro-*N,N*-dimetil-2-((fenilselenil)etiril)anilina **1h** (Esquema 5)

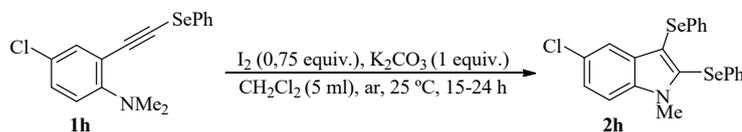
Esquema 5



Fonte: elaborado pelo autor.

De posse do substrato **1h**, almeja-se aplicar as condições de ciclização estudadas para a obtenção do indol **2h** e, subsequentemente, uma série de outros derivados (Esquema 6).

Esquema 6



Fonte: elaborado pelo autor.

## 5 Considerações finais

Com os experimentos realizados foi possível desenvolver uma metodologia envolvendo a ciclização da 4-metil-2-((fenilselenil)etnil)anilina **1a** para a síntese do 5-metil-2,3-bis(fenilselenil)-1*H*-indol **2a** em 84%. A metodologia foi estendida para a preparação de uma série de derivados de 2,3-bis(organielselenil)-1*H*-indois **2**, porém quando os compostos foram submetidos às análises de ressonância magnética nuclear de carbono e hidrogênio observou-se que as moléculas não eram suficientemente estáveis. Assim, a pesquisa está concentrada na preparação de novos substratos que possam fornecer produtos mais estáveis.

## 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.
- FREITAS, V.; SILVA, M.; GOMES. Efeitos energético-estruturais em compostos heteropolicíclicos com oxigênio ou enxofre. **Quím. Nova**, p. 840-847, 2013.
- NASCIMENTO, I.; VIANA, M. Compostos indólicos com potencial anticâncer: desenvolvimentos mais recentes. **Electronic Journal Collection Health**, p. 2178-2091, 2018.
- NOGUEIRA, C.; ROCHA, J. Toxicology and pharmacology of selenium: emphasis on synthetic organoselenium compounds. **National Library of Medicine**, p. 1313-1359, 2011.
- STEFANI, H. **Introdução a Química dos compostos farmacêuticos: ciências farmacêuticas**. Rio de Janeiro: Guanabara KOOGAN S.A., p. 270, 2009.
- SOUZA, J. **Síntese de Compostos Heterocíclicos Contendo Ligação Telúrio (IV)-Oxigênio e Avaliação da Atividade Antiprotozoária sobre Leishmania amazonensis**. Pós Graduação em Química. Universidade Federal do Paraná, Curitiba. 151 p., 2018.

**Palavras chaves:** Heterociclos. Organocalcogênios. Síntese. Otimização.

**Nº de Registro no sistema Prisma:** PES-2021-0289

**Financiamento:** Edital 121/GR/UFFS/2021 – UFFS