

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

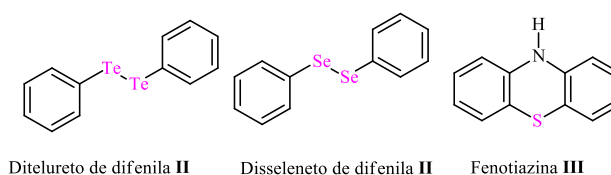
NATÁLIA EMANUELE BIOLOSOR KUNTZ<sup>1,2</sup>, CAROLINE RUBI CARDOSO<sup>2,3</sup>, BENHUR GODOI<sup>2,4</sup>

### 1 Introdução

A química orgânica é essencial para a manutenção da vida humana; os heterociclos por exemplo, são uma classe de compostos comuns nos dez medicamentos mais prescritos dos Estados Unidos. Esta classe de compostos se caracteriza pela presença de anéis e pelo menos um heteroátomo, geralmente este do grupo dos não metais. A maior parte de produtos naturais encontrados são heterociclos, como as bases do DNA, éteres cíclicos, vitaminas, e, produzidos em laboratórios os fármacos. (VOLLHARDT, 2013)

A associação entre heterociclos com moléculas que contém Enxofre, Selênio e Telúrio é recorrente, e estes compostos são chamados de organocalcogênios. Tais compostos estão em grande ascensão devido a suas propriedades farmacológicas advindas das funcionalidades estruturais. Alguns exemplos de derivados de organocalcogênios farmacologicamente ativos são: Ditelureto de Difenila **I** que contém propriedades neurotóxicas; o Disseleneto de Difenila **II** utilizado como anti-inflamatório e antioxidante; e a Fenotiazina **III** atualmente usada devido a seus efeitos antipsicóticos. (HEIMFARTH, 2012; BRANDÃO, 2008; BITTENCOURT et al., 2013) (Figura 1).

Figura 1: Fármacos derivados de organocalcogênios



Fonte: elaborado pelo autor.

Os indóis também são uma classe de compostos de grande relevância consoante aos compostos já citados. Integrados por um sistema bicíclico heteroaromático no qual o benzeno está fundido a um pirrol, são amplamente estudados devido a suas inúmeras potencialidades

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

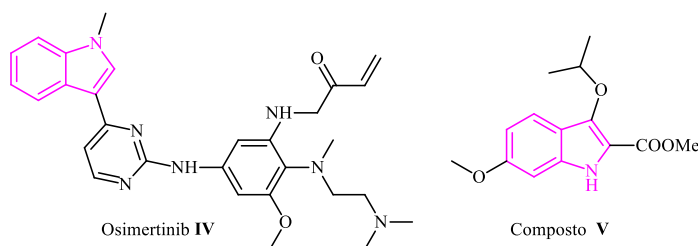
<sup>2</sup> Núcleo de Síntese, Aplicação e Análise de Compostos Orgânicos e Inorgânicos - NUSAACOI – UFFS

<sup>3</sup> Acadêmica de Química Licenciatura, Universidade Federal da Fronteira Sul, *campus* Cerro Largo

<sup>4</sup> Doutor em Química, Universidade Federal da Fronteira Sul, Orientador.

aplicadas a farmacologia, inclusive associados a propriedades anticâncer, como o composto Osimertinib **IV**, que já foi aprovado para uso no tratamento de câncer de pulmão; além de compostos estudados para o tratamento de câncer de mama, como a molécula **V**. (ZHANG et al., 2023) (NASCIMENTO; VIANA, 2018).

Figura 2: Compostos Indólicos com Propriedades Anticancerígenas



Fonte: elaborado pelo autor.

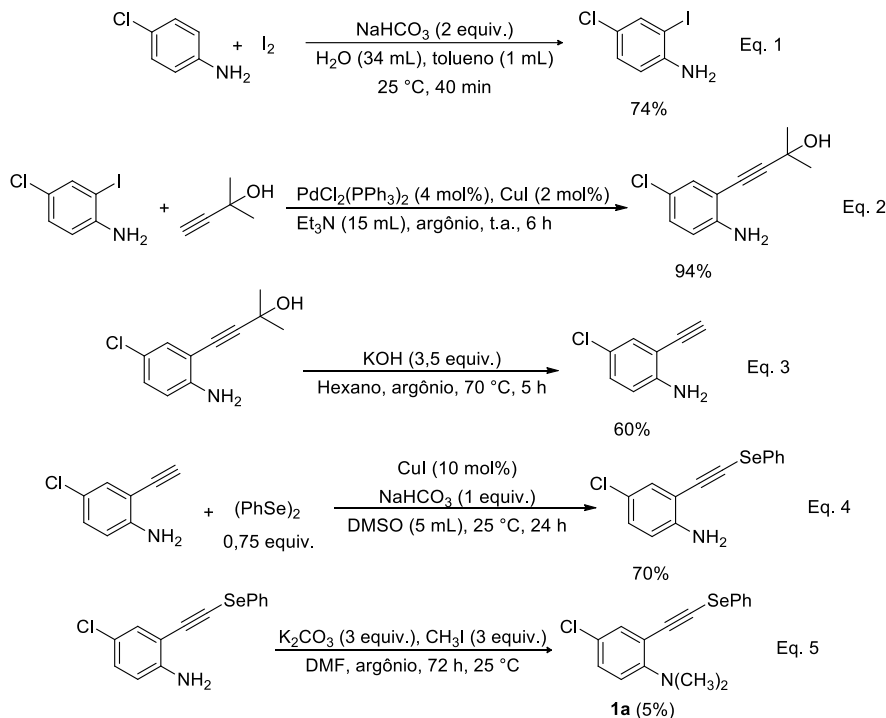
## 2 Objetivos

Considerando as inúmeras possibilidades dos compostos indólicos, bem como dos organocalcogênicos objetivou-se ao longo da pesquisa desenvolver uma metodologia eficiente para a síntese do 5-cloro-2,3-bis(fenilselenil)-1*H*-indol **2a** a partir do substrato 4-cloro-2-((fenilselenil)etil)anilina **1a** utilizando-se de iodo molecular como agente eletrofílico em condições amenas.

## 3 Metodologia

Inicialmente, focou-se na 4-cloro-2-((fenilselenil)etil)anilina **1a** (Esquema 1), que foi usado como substrato padrão nos estudos de otimização das condições de reação ciclização para a síntese do 5-cloro-2,3-bis(fenilselenil)-1*H*-indol **2a**. Para tanto, algumas etapas sintéticas foram necessárias, sendo que a primeira consistiu na iodação da 4-cloroanilina (Eq. 1) para, em sequência, fazer o acoplamento do tipo Sonogashira obtendo então um alquinol (Eq. 2). Na terceira etapa, fez-se uma reação denominada Retro-Favorskii, que consiste na remoção do grupo alcóxila da tripla ligação, originando como produto um alcino terminal (Eq. 3). Em seguida, realizou-se o acoplamento de um grupo SePh na tripla terminal empregando procedimento já descrito pelo grupo de pesquisa (Eq. 4) (BALBOM et. al., 2019). Por fim, realizou-se a reação de dimetilação do átomo de nitrogênio, contudo o rendimento para esse processo mostrou-se muito inferior ao esperado (Eq. 5).

Esquema 1.

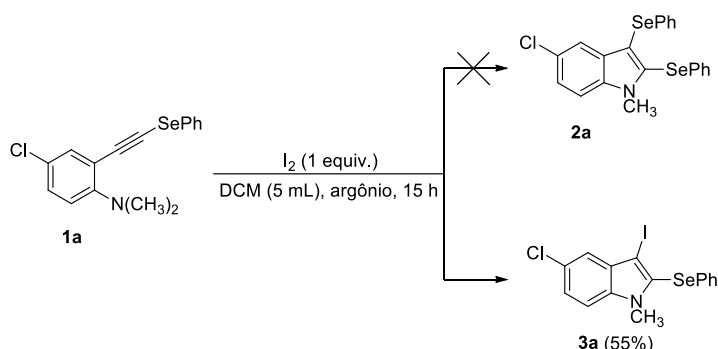


Fonte: elaborado pelo autor.

#### 4 Resultados e Discussão

Apesar do baixo rendimento, obteve-se quantidade suficiente do substrato **1a** para a sua utilização como precursor para o processo de ciclização, empregando iodo molecular (1 equiv.), diclorometano (DCM) como solvente, em atmosfera de argônio e temperatura de 25 °C. Inicialmente, esperava-se que essas condições de reação levassem a obtenção do 5-cloro-2,3-bis(fenilselenil)-1*H*-indol **2a**, porém, para nossa surpresa, após 15 h de reação e realizados os processos de purificação, foi possível a obtenção de outra substância, o 5-cloro-3-iodo-*N*-metil-2-(fenilselenil)-1*H*-indol **3a**, em 55% de rendimento (Esquema 2).

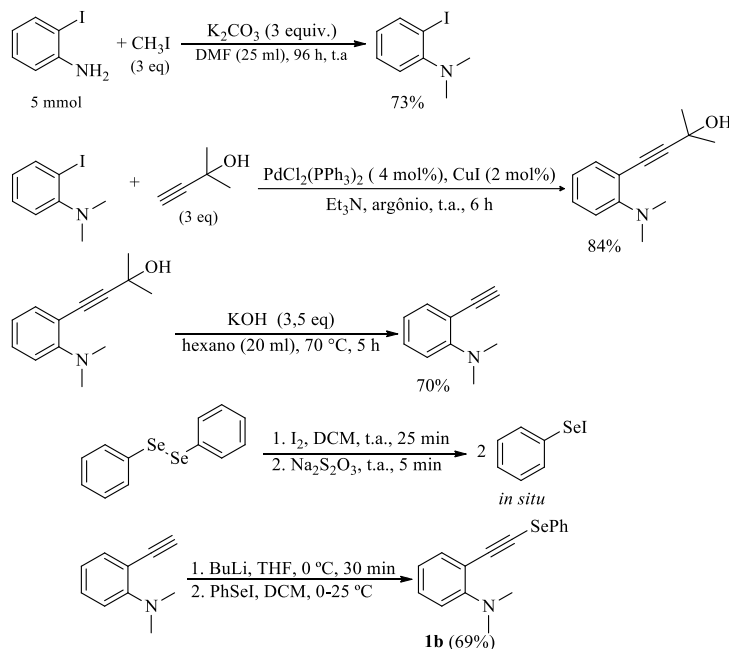
Esquema 2.



Fonte: elaborado pelo autor.

A partir da obtenção do composto **3a**, os esforços estiveram focados no desenvolvimento de um método mais eficiente para a obtenção dos materiais de partida a serem empregados nas reações de ciclização, com atenção especial para a etapa de dimetilação do átomo de nitrogênio. Assim, após uma série de estudos e experimentos com pouco sucesso, chegou-se a uma metodologia eficaz para a obtenção da *N,N*-dimetil-2-((fenilselenil)etinil)anilina **1b**, através de uma sequência de reações, onde optou-se pela utilização da 2-iodoanilina (comercial) como material de partida inicial (Esquema 3).

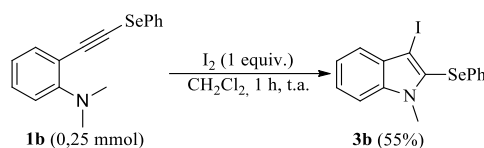
Esquema 3.



Fonte: elaborado pelo autor.

De posse do substrato **1b** isolado, empregou-se esse composto em uma reação de ciclização, conforme explicitado no esquema 4. Através da utilização de iodo molecular como agente de ciclização, em diclorometano como solvente, em temperatura e atmosfera ambientes, após 1 h de reação o produto **3b** foi obtido com um rendimento de 55%.

#### Esquema 4



Fonte: elaborado pelo autor.

#### 5 Considerações finais

Apesar dos resultados não terem levado aos produtos que inicialmente foram almejados, através dos estudos realizados até o momento, obteve-se sucesso na preparação de um substrato viável para ser submetido às condições de ciclização. O resultado do primeiro teste mostrou-se promissor, levando ao heterociclo desejado em 55% de rendimento, em apenas 1 h de reação. Cabe destacar que a presença de um grupo organossenila na posição C-2 do indol, bem como de um átomo de iodo na posição C-3 tornam esses produtos muito promissores como possíveis precursores sintéticos para a preparação de indóis diferentemente funcionalizados.

#### 6 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
- BRANDÃO, Ricardo. Efeito do disseleneto de difenila sobre a toxicidade induzida por cloreto de mercúrio em camundongos. 2008. **Tese de doutorado** (Programa de Pós Graduação em Ciências Biológicas) - Universidade Federal de Santa Maria, 2008.
- BITTENCOURT, Silvia *et al.* Medicamentos antidepressivos: inserção na prática biomédica (1941 a 2006) a partir da divulgação em um livro-texto de farmacologia. **MANA**. 2013.
- HEIMFARTH, Luana. Efeito do ditelureto de difenila sobre as células naturais de ratos jovens: vias de sinalização, homeostase do citoesqueleto e neurodegeneração. 2012. **Tese de doutorado** (Programa de Pós Graduação em Ciências Biológicas) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2012.
- VOLLHARDT, Peter. **Química Orgânica: Estrutura e Função**. 2013.
- ZHANG, Guanglong *et al.* Synthesis and biological assessment of indole derivatives containing penta-heterocycles scaffold as novel anticancer agents towards A549 and K562 cells. **JOURNAL OF ENZYME INHIBITION AND MEDICINAL CHEMISTRY**, p. 6979-6988, 11 jan. 2023.

**Palavras-chave:** Heterociclos. Organocalcogênios. Eletrófilo. Indóis. Ciclização.

**Nº de Registro no sistema Prisma:** PES -2022-0272

**Financiamento:** PIBIC/UFFS